



Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 20/2023

Lehmänmaidon A1- ja A2-tyypin beetakaseiinit ja niiden vaikutukset ihmisten terveyteen ja vatsaoireisiin

Kirjallisuuskatsaus

Pertti Marnila, Päivi Soppela, Anne Tuomivaara ja Heidi Leskinen

Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 20/2023

Lehmänmaidon A1- ja A2- tyypin beetakaseiinit ja niiden vaikutukset ihmisten terveyteen ja vatsaoireisiin

Kirjallisuuskatsaus

Pertti Marnila, Päivi Soppela, Anne Tuomivaara ja Heidi Leskinen



ARKTINEN KESKUS
Lapin yliopisto



Euroopan unioni
Euroopan aluekehitysrahasto

Vipuvoimaa
EU:lta
2014–2020



Elinkeino-, liikenne- ja
ympäristökeskus

Viittausohje:

Marnila, P., Soppela, P., Tuomivaara, A. & Leskinen, H. 2023. Lehmänmaidon A1- ja A2-tyypin beetakaseiinit ja niiden vaikutukset ihmisten terveyteen ja vatsaoireisiin : Kirjallisuuskatsaus. Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 20/2023. Luonnonvarakeskus. Helsinki. 40 s.

Pertti Marnila ORCID ID, <https://orcid.org/0000-0002-4142-9773>

Päivi Soppela ORCID ID, <https://orcid.org/0000-0003-3709-0233>

Heidi Leskinen ORCID ID, <https://orcid.org/0000-0002-9892-5671>



ISBN 978-952-380-631-3 (Painettu)

ISBN 978-952-380-632-0 (Verkkójulkaisu)

ISSN 2342-7647 (Painettu)

ISSN 2342-7639 (Verkkójulkaisu)

URN <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-380-632-0>

Copyright: Luonnonvarakeskus (Luke)

Kirjoittajat: Pertti Marnila, Päivi Soppela, Anne Tuomivaara ja Heidi Leskinen

Julkaisija ja kustantaja: Luonnonvarakeskus (Luke), Helsinki 2023

Julkaisu vuosi: 2023

Kannen kuva: Anneli Nuoranne

Painopaikka ja julkaisumyynti: PunaMusta Oy, <http://luke.omapumu.com/fi>

Lukijalle

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on antaa ajantasaista tietoa beetakaseiinien A1- ja A2-tyyppisiä sisältävien lehmänmaitojen – yleiskiehellä ns. A1- ja A2-maitojen – vaikutuksista ihmisten terveyteen sekä koettuihin vatsaoireisiin.

Katsaus on tarkoitettu tietolähteeksi suomalaisille maidontuottajille ja maidon jatkojalostajille, joilla on pyrkimyksenä tuoda markkinoille A2-maidosta valmistettuja tuotteita, sekä muille asiasta kiinnostuneille. Yleistajuista suomenkielistä katsausta aiheesta ei ole aiemmin tehty lukuun ottamatta Saarisen (2020) opinnäytetyötä Savonia-Ammattikorkeakouluun.

Kirjallisuuskatsauksemme perustuu kansainvälisiin, vertaisarvioituihin tieteellisiin julkaisuihin. Pohjana katsaukselle on Euroopan elintarviketurvallisuusviraston (EFSA) vuonna 2009 julkaissut raportti. Tässä kirjallisuuskatsauksessa on keskitytty EFSA:n raportin jälkeen julkaistuihin tutkimustuloksiin. Haasteena tällaisen yleistajuisuuteen tähtäävän esityksen kokoamisessa on ollut aihepiirin tutkimuksen vahva biokemiallinen, fysiologinen ja lääketieteellinen perusta sekä niihin liittyvät koeasetelmat ja termit. Ihmisillä on tehty kliinisiä tutkimuksia ja eläimillä ruokintakokeita erilaisissa kontrolloiduissa koeasetelmissa. Tulosten avautumisen helpottamiseksi olemme koonneet katsaukseen muutamia kuvallisia yhteenvetoja koeasetelmista. Lisäksi tutkimusten tuloksia ja johtopäätöksiä on koottu lyhyiksi laatikkoteksteiksi. Kokosimme myös julkaisun sivuille 6–8 tieteenalan keskeisten termien ja lyhenteiden selityksiä, mistä toivomme olevan apua katsauksen lukemisessa.

Katsaus on saanut alkunsa maidontuottajien ja jatkojalostajien Lappari-elinkeino-hankkeelle (Lapinlehmään perustuvan erikoistumisen mahdollisuudet osana pohjoisia elinkeinoja) esittämästä tarpeesta saada uusinta, tieteelliseen tutkimukseen perustuvaa tietoa A2- ja A1-maidoista.

Alkuperäiskarjarodut, kuten lapinlehmä, tuottavat pääasiassa A2-maitoa, ja sen saatavuuteen kohdistuu paljon kysyntää. Maitotilalliset ovat jo pitkään toivoneet käyttöönsä luotettavaa tietoa A1- ja A2-maidoista ja niiden vaikutuksista.

Katsaus Lehmänmaidon A1- ja A2-tyypin beetakaseiinit ja niiden vaikutukset ihmisten terveyteen ja vatsaoireisiin tuotettiin Lappari-elinkeino-hankkeen toimenpiteenä. Hanketta on rahoittanut Euroopan aluekehitysrahasto (EAKR) Pohjois-Pohjanmaan Ely-keskuksen kautta. Lappari-elinkeino-hankkeen toteutuksesta on vastannut Lapin yliopiston Arktinen keskus ja osatoteuttajia ovat olleet Luonnonvarakeskus (Luke) ja Kemi-Tornionlaakson koulutus kuntayhtymä Lappia.

Katsauksen kirjoittajina ovat toimineet Luken tutkijat FM Pertti Marnila ja FT Heidi Leskinen sekä yliopistotutkija, dosentti, FT Päivi Soppela ja agrologi AMK Anne Tuomivaara Arktisesta keskukselta, Lapin yliopistosta. Kiitämme katsauksen käsikirjoituksen lukeneita Tanja Surmaa, Johanna Ahoa ja Raija Kauppista hyvistä kommentteista ja korjausehdotuksista, jotka paransivat katsauksen luettavuutta ja ymmärrettävyyttä.

Jokioisilla 20.01.2023

Heidi Leskinen, Päivi Soppela sekä tekijätiimi

Tiivistelmä

Pertti Marnila¹, Päivi Soppela² ja Anne Tuomivaara² ja Heidi Leskinen¹

¹ Luonnonvarakeskus (Luke), Jokioinen

² Arktinen keskus, Lapin yliopisto, Rovaniemi.

Lehmän A2-maito kiinnostaa tänä päivänä kuluttajia yhä enemmän ja etenkin heitä, jotka saavat vatsaoireita tai muita oireita tavallisesta kaupan maidosta. Yhdeksi syyksi maito-oireisiin on esitetty maidossa olevaa proteiinia, beetakaseiinia, jonka rakenne ja pilkkoutumistuotteet ovat erilaiset A1- ja A2-maitojen välillä. Suomalaiset alkuperäisnautarodut, kuten pohjoissuomenkarja eli lapinlehmä, tuottavat pääasiassa A2-maitoa. Tämä katsaus käsittelee A1- ja A2-maitojen vaikutuksia terveyteen uusimman tutkimuskirjallisuuden valossa, mukaan lukien sekä ihmisillä että eläinmalleilla tehdyt tutkimukset. Maidon A1- ja A2-beetakaseiinien vaikutusten lisäksi katsauksessa käsitellään niiden aineenvaihduntatuotteiden, beetakasomorfiinien, vaikutuksia. Nämä proteiinien pilkkoutumistuotteet ovat opioidipeptidejä ja sisältävät morfiinin kaltaisia rakenteita. Niistä tärkein ihmisen terveyden kannalta on kasomorfiini bBCM7, jota vapautuu erityisesti lehmän maidon A1-tyypin beetakaseiineista.

Eläinmalleilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että A1-tyypin beetakaseiini aiheuttaa vaihtelevan asteista tulehdusta mahasuolikanavassa ja vaikutuksia voi ilmetä myös muualla elimistössä. Eläinmalleilla tulehdukset ovat olleet kuitenkin lieviä. A2-tyypin beetakaseiinin nauttimisella ei tällaista vaikutusta ole tai se on olennaisesti heikompi. Lisäksi A1-tyypin beetakaseiini on niin eläimillä kuin ihmisilläkin tehdyissä tutkimuksissa hidastanut suoliston toimintaa. Ihmisellä tehdyistä tutkimuksista voidaan todeta, että sekä maidosta oireita saavilla että laktoosi-intoleranteilla henkilöillä A2-maito on aiheuttanut vähemmän koettuja suolistovaivoja ja tulehdusoireita kuin A1-tyypin beetakaseiineja sisältävät maidot. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että A1-tyypin beetakaseiinit ja niistä irtoava bBCM7 voivat olla yksi syy ihmisten maidosta saamiin oireisiin.

Vatsaoireiden lisäksi eläinmalleilla ja ihmisillä on tutkittu A1-maidon neurologisia vaikutuksia ja yhteyksiä yleisiin kansantauteihin. Suoria yhteyksiä neurologisiin oireisiin tai häiriötiloihin ei ole voitu todeta. Esimerkiksi tulokset lehmänmaidon yhteydestä vauvojen uniapneaan ovat ristiriitaisia. Selkeää näyttöä ei ole myöskään toistaiseksi saatu bBCM7:n yhteydestä erilaisiin autismin kirjon kuuluviin häiriöihin. Kiinalaisilla koehenkilöillä tehdyissä tiedon käsittelyn nopeutta ja tarkkuutta mittaavissa (kognitiivisissa) tutkimuksissa A2-maitoa käyttäneiden koehenkilöiden on todettu suoriutuvan paremmin kuin A1-maitoa nauttineiden koehenkilöiden. Esikouluikäisten lasten keskittymiskyvyn paraneminen A2-maitojakson jälkeen liittyi tutkijoiden mukaan todennäköisesti vatsa- ja tulehdusoireiden vähenemiseen.

Tässä katsauksessa läpi käydyissä tutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä A1-tyypin beetakaseiinien yhteydestä tyypin 1 diabetekseen, astmaan tai valtimotaudin riskeihin. Runsaasti maitotuotteita käyttävissä länsimaissa valtimotautia on enemmän kuin vähän lehmänmaitoa käyttävissä kehittyvissä maissa, mutta yhteys selittyy pikemminkin länsimaisten ihmisten elintavoilla kuin A1-beetakaseiinia sisältävän maidon käytöllä.

Asiasanat: beetakaseiini, lehmät, maito, peptidit, suolisto, suomenkarja, terveysvaikutukset

Lyhenteet

| | |
|--------------|--|
| A1/A2-maito: | lehmän maito, joka sisältää sekä A1- että A2-tyyppin beetakaseiinia (genotyyppi A1, A2; ks. Kuva 3). |
| A1-maito: | ainoastaan A1-tyyppin beetakaseiinia sisältävä lehmän maito (genotyyppi A1, A1; ks. Kuva 3). |
| A2-maito: | ainoastaan A2-tyyppin beetakaseiinia sisältävä lehmän maito (genotyyppi A2, A2; ks. Kuva 3). |
| ASD: | autism spectrum disorders; autismitkirjon häiriö. |
| bBCM7: | beetakasomorfiini-7; peptidi, joka irtoaa erityisesti lehmänmaidon A1-tyyppin beetakaseiinista sen hajotessa ruoansulatusentsyymien vaikutuksesta (peptidi; ks. termien selitykset). |
| bBCM9: | beetakasomorfiini-9; peptidi, joka irtoaa erityisesti lehmänmaidon A2-tyyppin beetakaseiinista sen hajotessa ruoansulatusentsyymien vaikutuksesta (peptidi; ks. termien selitykset). |
| DPP4: | dipeptidyyli-peptidaasi 4; monien solutyypin, kuten suolinukan solujen, erittämä entsyymi, jolla on tärkeä rooli muun muassa glukosin aineenvaihdunnassa (sokeriaineenvaihdunnassa); DPP4 pystyy pilkkomaan myös peptidiä beetakasomorfiini-7. |
| EFSA: | Euroopan elintarviketurvallisuusvirasto. |
| MPO: | myeloperoksidaasi; hapettava entsyymi, jota eräät mikrobeja syövät valkosolut käyttävät taudinaiheuttajien tuhoamiseen sekä viestimolekyyleinä. |

Termien selitykset

| | |
|---------------------------------------|--|
| Alleeli: | vastinkromosomi; jälkeläinen perii yhden vastinkromosomin isältään ja toisen emoltaan. |
| Aminohappo: | kaikki proteiinit ovat muodostuneet aminohapoista (ks. Kuva 4, proteiinin aminohappoketju); ihmisen tarvitsemia aminohappoja on 20, joista 11 elimistö kykenee itse valmistamaan; yhdeksän välttämätöntä aminohappoa on saatava ravinnosta (histidiini, tryptofaani, lysiini, metioniini, fenyylialaniini, treoniini, valiini, leusiini, isoleusiini). |
| Antioksidantti: | antioksidantti on yhdiste, joka estää hapettumisen aiheuttamia vaurioita esimerkiksi proteiineissa, rasvoissa ja DNA:ssa (deoksiribonukleiinihappo). |
| Endoteeli: | suoliston, verisuonten, imusuonten ja sydämen sisäpintoja verhoava ohut yksikerroksinen solukerros. |
| Entsyymi: | entsyymit nopeuttavat ja mahdollistavat kemiallisia reaktioita, jotka ilman entsyymien vaikutusta tapahtuisivat soluissa liian hitaasti, jolloin elämä ei olisi mahdollista; entsyymit ovat tyypillisesti proteiineja. |
| Geeni: | perintötekijä; geenit sijaitsevat DNA:ssa (deoksiribonukleiinihappo), josta tuotetaan RNA:n (ribonukleiinihappo) kautta geenituote; geeni sisältää rakennusohjeet esimerkiksi tietylle proteiinille; geenien toiminta vaikuttaa eliöiden ominaisuuksiin. |
| Gliadiinipeptidi: | gliadiineista ruoansulatuksessa pilkkoutuva peptidi, joka sisältää morfiinin kaltaisia rakenteita; gliadiinit ovat viljojen gluteenin osina esiintyviä proteiineja. |
| Glutationi: | glutamiinihappo-, kysteiini- ja glysiini-aminohapoista koostuva tripeptidi (kolme aminohappoa sisältävä peptidi), joka toimii muun muassa antioksidanttina. |
| Homotsygootti: | samanperintäinen yksilö, joka on saanut molemmilta vanhemmilta saman geenimuodon. |
| Kaksoissokkoke, kaksoissokkotutkimus: | koee, jossa sekä koehenkilöt että tutkijat eivät tiedä, mitä käytetyistä käsittelyistä tai hoitomuodoista (esim. ruoka-aineet tai lääkkeet) kukin koehenkilö saa kokeen aikana. |
| Kaseiinit: | maidon valkuaisaineita, jotka jaetaan edelleen rakenteidensa mukaan alaluokkiin alfas1-, alfas2-, beeta- ja kappakaseiineihin. |
| Kaseiinihydrolysaatti: | pieniksi osiksi pilkottu eli hydrolysoitu kaseiiniproteiini. |
| Kasomorfiini: | peptidi, jota muodostuu maidon kaseiinin hajotessa, ja joka sisältää morfiinin kaltaisia rakenteita. |

- Kognitiivinen suorituskyky: tiedollinen suorituskyky; esimerkiksi tiedon ja tietojen vastaanottaminen, tallentaminen, käsittely ja käyttö.
- Laktoosi: maitosokeri; disakkaridi, joka koostuu kahdesta rengasmaisesta sokeryhdisteestä eli monosakkaridista, glukoosista ja galaktoosista.
- Laktoosi-intoleranssi: laktoosi-intoleranssi on laktoosin imeytymishäiriö, joka johtuu laktaasi-nimisen ruoansulatusentsyymin puutteesta; laktaasi pilkkoo laktoosia suolessa, ja vain pilkkoutunut laktoosi pystyy imeytymään ohutsuoletta; laktoosi-intoleranssi aiheuttaa vatsakipuja, vatsan turvotusta, ilmavaivoja ja ripulia; laktoosi-intoleranttikko voi käyttää laktoosittomia tuotteita ja joissain tapauksissa vähälaktoosisia tuotteita; laktoosi-intoleranssi on eri asia kuin maitoallergia.
- Lyhytketjuiset rasvahapot: lyhytketjuisia rasvahappoja tuottavat muun muassa suolistobakteerit; lyhytketjuiset rasvahapot vaikuttavat positiivisesti mahasuolikanavan seinämän eheyteen ja kuntoon.
- Maitoallergia: maitoallergia on eri asia kuin laktoosi-intoleranssi; maitoallergiassa oireet aiheutuvat maidon proteiineista; vakavimmissa tapauksissa oireena voi olla jopa henkeä uhkaava yleisreaktio.
- Peptidi: peptidi on "pieni proteiini", joka koostuu vähintään kahdesta aminohaposta tai enintään noin 50 aminohaposta. Näitä pidemmät aminohappoketjut luokitellaan varsinaisiksi proteiineiksi; erilaiset peptidit ovat toiminnaltaan erilaisia.
- Proteiini: valkuaisaine; proteiinit kuuluvat perusravintoaineisiin rasvojen ja hiilihydraattien kanssa; proteiini koostuu yhdestä tai useammasta aminohappoketjusta (aminohappoketju, ks. Kuva 4) ja aminohappoketjut laskostuvat muodostaen proteiinin kolmiulotteisen muodon; mahalaukun ja suoliston entsyymit pilkkovat ravinnon proteiinit peptideiksi ("pieni proteiini") ja edelleen aminohapoiksi.
- Valkosolu: toiselta nimeltään leukosyytti; valkosolut ovat osa immuunijärjestelmää ja auttavat elimistöä torjumaan tartuntatauteja; valkosoluja ovat muun muassa lymfosyytit sekä mikrobeja syövät makrofagit, monosyytit ja neutrofiilit.

Sisällys

| | |
|---|-----------|
| 1. Johdanto | 9 |
| 2. Tausta | 11 |
| 2.1. Maidon ja viljan opioidipeptidit – uusi asia ravinnossa | 11 |
| 2.2. Maidon kasomorfiinit ja A1- ja A2-tyypin beetakaseiinia sisältävien maitojen erot | 12 |
| 2.3. A1- ja A2-tyypin beetakaseiinien esiintyvyys karjalla | 15 |
| 3. A1- ja A2-maitojen terveysvaikutukset..... | 18 |
| 3.1. A1-tyypin beetakaseiinista vapautuvan betakasomorfiini-7-peptidin vaikutukset eläinmalleilla | 18 |
| 3.2. Vaikutukset mahasuolikanavan oireisiin ja toimintaan | 18 |
| 3.2.1. Eläinkokeiden tuloksia..... | 18 |
| 3.2.2. Ihmisillä tehdyt tutkimukset | 20 |
| 3.3. Neurologiset vaikutukset..... | 25 |
| 3.4. Tyypin 1 diabetes..... | 28 |
| 3.5. Muut sairaudet | 30 |
| 3.5.1. Valtimotauti..... | 30 |
| 3.5.2. Syövät | 30 |
| 3.5.3. Astma..... | 30 |
| 4. Johtopäätökset terveysvaikutuksista | 31 |
| Viitteet..... | 33 |

1. Johdanto

Karjankasvatuksella on ollut suomalaisessa maataloudessa perinteisesti keskeinen asema, koska kylmä ilmasto ei suosi viljan viljelyä. Viimeisten sadan vuoden aikana maaseudun pienet maitotilat ovat paljolti hävinneet tai vaihtuneet suurempiin, mutta maitoa tuotetaan edelleen ympäri maata ja sillä on yhä tärkeä osa suomalaisten ruokavaliossa. Vielä 1900-luvun puolivälissä maitotiloilla kasvatettiin pääasiassa kotimaisia alkuperäisrotuja eli itäsuomenkarjaa, länsisuomenkarjaa ja pohjoissuomenkarjaa eli lapinlehmä (Kaltio 1958). Toisen maailmansodan ja sitä seuranneiden elintarvikepulan, maatalouden murroksen ja teknistymisen myötä maamme alkuperäiskarjarodut syrjäytyivät nopeasti suurempituottoisilla tuontiroduilla ja hävisivät lähes kokonaan. Näin kävi myös pohjoisen Suomen alkuperäisrodulle, pohjoissuomenkarjalle eli lapinlehmälle (Kantanen 2009; Soppela 2019), joka on edelleen uhanlainen nautarotu.

Viimeisten parinkymmenen vuoden aikana kiinnostus alkuperäisrotuihin on virinnyt uudestaan (Kantanen ym. 2000, Karja & Lilja 2007). Myös lapinlehmään liittyen on tehty tutkimustyötä (Soppela & Mazzullo 2017, Pokharel ym. 2019, Soppela 2019, Soppela ym. 2022) ja kehittämistyötä (Soppela 2018, Soppela ym. 2018, Soppela & Tuomivaara 2019). Tutkimushankkeet ja käytännön hankkeet ovat osoittaneet, että pohjoisen alkuperäisrodut ovat säilyttäneet ominaisuuksia, joita lajikadon ja ilmastonmuutoksen myötä arvostetaan yhä enemmän. Alkuperäisrodut ovat vähällä toimeen tulevia ja tarkkoja ravinnon käyttäjiä, ja niitä voidaan hoitaa kestävästi (Soppela ym. 2022). Vaatimattomat maatiaisrodut tuottavat vähemmän maitoa kuin pitkälle jalostetut valtarodut, mutta niiden maito on ravinteikasta (Tupasela ym. 2014). Esimerkiksi runsaasti rasvaa ja proteiinia sisältävän lapinlehmän maidon omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde on edullinen (Lönngren 2011, Tupasela & Lönngren 2011). Lisäksi lapinlehmän ja muiden suomenkarjarotujen maidossa on enemmän kaseiinia kuin valtaroduilla, mikä parantaa maidon juustoutuvuutta (Lönngren 2011, Tupasela & Lönngren 2011).

Kuluttajat ovat yhä enemmän kiinnostuneita maidon alkuperästä, tuotanto-olosuhteista ja laadusta. Yksi maidon kulutuksen nousevista trendeistä on terveysvaikutteisuus. Ruokaan liittyviä rajoitteita, kuten keliakiaa ja laktoosi-intoleranssia, ja ruoka-aineista tulevia oireita ilmenee yhä enemmän. Tämä voi johtua myös niihin liittyvän tiedon lisääntymisestä ja kuluttajien tietoisuuden kasvusta. Viime vuosikymmenen aikana lehmänmaidon ominaisuudet, muun muassa ns. A2-maito, ovat nousseet niin kuluttajien kuin tuottajienkin kasvavan kiinnostuksen kohteeksi. A2-maito kiinnostaa etenkin niitä kuluttajia, jotka saavat vatsaoireita tai muita oireita tavallisesta, ns. kaupan maidosta. A2-maidon kysynnän ja vastaavasti tuotannon odotetaan kasvavan edelleen globaalisti ja nykyisin sitä on saatavilla markkinoilla muun muassa Sveitsissä ja Iso-Britanniassa ja erityisesti Australiassa ja Uudessa-Seelannissa. Myös Suomessa on A2-maitoa tuottavia tiloja (Saarinen 2020).

Erääksi syyksi maito-oireisiin on esitetty maidossa olevaa proteiinia, beetakaseiinia, jonka tyyppi, rakenne ja pilkkoutumistuotteet ovat erilaiset A1- ja A2-maitojen välillä. A2-maito sisältää ainoastaan A2-beetakaseiinia, kun taas A1-maito sisältää A1-beetakaseiinia, joka usein yhdistetään oireisiin. Suomalaiset alkuperäiskarjarotumme lypsävät pääosin A2-maitoa, mutta useat valtarotujen lehmät tuottavat sekamaitoa, jossa on suurempi A1-maidon osuus (Lien ym. 1999, Kaminski ym. 2007). Valtaosa lapinlehmistä (62 %) lypsää A2-maitoa.

Käynnistimme vuonna 2020 Lapin yliopiston Arktisessa keskuksessa tutkimus- ja kehityshankkeen nimeltä Lapinlehmään perustuvan erikoistumisen mahdollisuudet osana pohjoisia

elinkeinoja (Lappari-elinkeino, 2020–2023) yhdessä Luonnonvarakeskuksen ja Kemi-Tornionlaakson koulutuskuntayhtymän kanssa. Tässä hankkeessa tutkitaan yhtenä pääkohteena lapinlehmän maidon ja heran ominaisuuksia, muun muassa maidon rasvahappokoostumusta verrattuna valtarotujen maitoon (www.arcticcentre.org/FI/Lappari/). Jo hanketta valmistellessa ilmeni tuottajien ja jalostajien suuri kiinnostus A2-maitoon. Heidän – samoin kuin kuluttajien ja suuren yleisön – kiinnostus lapinlehmärotuun ja sen tuotteisiin on tullut esille myös aiempien hankkeiden yhteydessä (Soppela 2018, Soppela ym. 2018). Kuluttajat, jotka ovat saaneet vatsaoireita tai muita oireita kaupan maidosta, ovat kertoneet hyvistä kokemuksista lapinlehmän ja muiden suomenkarjarotujen maidosta. Kun tiedetään, että nämä karjarodut tuottavat pääasiassa A2-maitoa, tuottajat ovat pohtineet voisiko A2-maitoon erikoistuminen karjanpidossa olla taloudellisesti kannattavaa tai tuoda tilalle lisätuloja samalla, kun se tarjoaisi vatsaoireista tai muista oireista kärsiville kuluttajille vaihtoehdon säilyttää maito ruokavaliossaan. Jotkut tuottajat ovat tässä tarkoituksessa testanneet karjojensa geeniperimää ja tehneet jalostusvalintaa karjassaan vain A2-maitoa tuottavaksi.

Kaikkiaan A2-maidolle on kasvanut lähes supermaidon maine, johon kohdistuu odotuksia. Sitä tuotetaan ja jalostetaan monissa maissa ja Suomessakin tällä hetkellä muutamassa pien- tai tilameijerissä. Tutkittua tietoa A2- ja A1-maidon vaikutuksista ei ole juurikaan ollut yleisesti suomeksi saatavilla. Tämä katsaus on syntynyt käytännön toimijoiden eli maidontuottajien ja jatkojalostajien esittämästä tarpeesta saada käyttöönsä suomen kielellä julkaistua uusinta tutkimustietoa A2- ja A1-maidosta. Kirjallisuuskatsauksen pyrkimyksenä on ollut koota tutkimustiedon pohjalta yleisesitys siitä, mitä A1- ja A2-maito ovat, miten ne poikkeavat toisistaan ja minkälaisia vaikutuksia niillä on suolisto-oireisiin tai terveyteen. Tutkimusala on suhteellisen uusi ja tutkimuksia on vielä tehty varsin vähän. Katsauksessa keskitytään pääasiassa uusiin tutkimustuloksiin, joita on ilmestynyt Euroopan elintarviketurvallisuusvirasto (EFSA) vuonna 2009 julkaiseman raportin (De Noni ym. 2009) jälkeen. Katsauksessa keskitytään kansainvälisiin julkaisuihin, koska Suomessa ei ole julkaistu vielä juuri lainkaan tieteellistä tutkimusta aiheesta. Lisäksi on huomattava, että tehdyissä tutkimuksissa ei ole keskitytty minikään lehmärodun maitoon erityisesti. Tämän katsauksen ulkopuolelle jää myös lehmärotujen ja karjan geneettinen valinta, jolla pyritään saamaan ne tuottamaan puhdasta A2-maitoa. A2-maidon tuotantoa on karjan jalostusvalinnan osalta käsitelty vuonna 2020 valmistuneessa agrologin opinto-ohjelman opinnäytetyössä, joka käsittelee yleisesti myös muuta A2- ja A1-maitoihin liittyvää tutkimustietoa (Saarinen 2020). Kyseinen opinnäyte ei ollut tätä hanketta valmisteltaessa vielä ilmestynyt.

2. Tausta

2.1. Maidon ja viljan opioidipeptidit – uusi asia ravinnossa

Suuressa osassa maailmaa maitoa käytetään nykyisin paljon ja maitotuotteiden kulutus on edelleen kasvussa. Pohjoismainen ruokavalio sisältää tavallisesti maitoa ja viljaa sekä niistä valmistettuja tuotteita. Niistä saa elimistölle tärkeitä ravintoaineita, kuten proteiineja, hiilihydraatteja ja rasvoja. Ravinnon proteiinit pilkkoutuvat ruoansulatuksessa pienemmiksi osiksi, peptideiksi. Maidon ja viljojen proteiinit voivat tuottaa ns. opioidipeptidejä, jotka syntyvät pilkkoutumalla pääasiassa maidon beetakaseiiniproteiineista ja eri viljalajien gluteenin gliadiiniproteiineista (Kuva 1). Opioidipeptidit ovat aminohappoketjuja, joissa on morfiinia muistuttavia rakenneosia. Ne pystyvät sitoutumaan elimistön opioidireseptoreihin, joita on muun muassa suolistossa ja keskushermostossa, ja aiheuttamaan opiaateille tyypillisiä laaja-alaisia biologisia vasteita (Woodford 2021).

Eri nisäkäslajien maidon beetakaseiineista pilkkoutuvia opioidipeptidejä kutsutaan beetakasomorfiineiksi. Viljojen gliadiineista irtoavia peptidejä kutsutaan puolestaan gliadiinipeptideiksi. Nämä eivät kuitenkaan ole ainoita ravinnosta peräisin olevia opioidipeptidejä. Kummankaan niistä eivät ole nykyäskäytön mukaan olleet merkittävässä osassa muinaisen ihmisen ruokavaliossa. Ne yleistyivät vasta maanviljelyn ja maitoa lypsävien kotieläinten laajemman käytön myötä ja ovat evoluution näkökulmasta melko uusi asia ravitsemuksessamme (Woodford 2021). Maitoproteiinien ja viljaperäisten gliadiinien suuri määrä on tyypillistä nimenomaan moderneille ruokavaliolle.

Opiattien tavoin vaikuttavat kasomorfiinit löydettiin maidosta vasta 1970-luvun lopulla (Brantl ym. 1979) ja viljan gliadiinista pilkkoutuvat opioidipeptidit 1980-luvulla. Gliadiineista peräisin olevien gliadiinipeptidien ja maidon kasomorfiinien terveysvaikutusten tutkimus on vielä varsin uusi, mutta kasvava tutkimusalue.

Tutkimusalue on paitsi uusi, myös haastava. Ravinnon opioidipeptidien vaikutukset ihmisessä kohdistuvat moniin eri kudoksiin ja siksi niiden vaikutukset elimistöön ja terveyteen ovatkin monisyiset. Yksi tutkimusten haasteista on se, että opioidipeptidejä saadaan ravinnosta yleensä jatkuvasti. Siksi opioidipeptidien pitkäaikaisvaikutuksia on hankalampi mallintaa koe-eläimillä tai kliinisissä kokeissa kuin lyhytaikaista altistusta (Woodford 2021). Kasomorfiinit ja gliadiinipeptidit voivat myös vahvistaa toistensa vaikutuksia, mikä lisää tutkimusten haasteellisuutta.

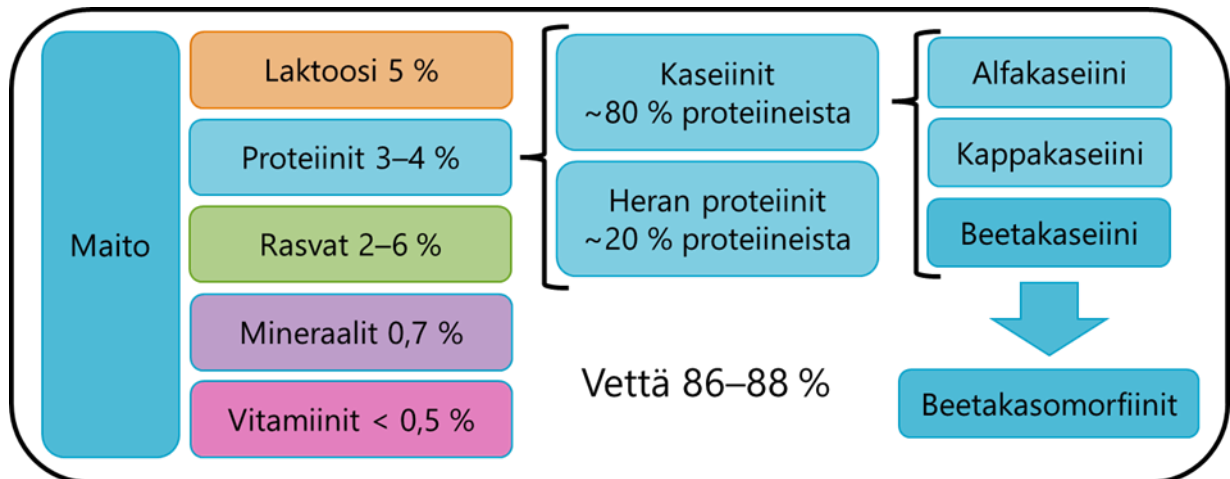


Kuva 1. Niin sanottuja opioidipeptideitä syntyy maidon ja viljojen proteiinien pilkkoutuessa ruoansulatuksessa. Maidon beetakaseiineista pilkkoutuvia opioidipeptidejä kutsutaan beetakasomorfiineiksi ja viljojen gliadiineista irtoavia peptidejä kutsutaan gliadiinipeptideiksi. Kuva: Thomas M Perkins / Luken arkisto.

2.2. Maidon kasomorfiinit ja A1- ja A2-tyypin beetakaseiinia sisältävien maitojen erot

Lehmän raakamaito sisältää valkuaisaineita eli proteiineja noin 30–40 grammaa litraa kohden (Kuva 2). Valkuaisaineet jakautuvat kahteen eri tyyppiin: kaseiineihin ja heraproteiineihin. Kaseiinit muodostavat lehmän maidon proteiineista noin 80 % ja heraproteiinit noin 20 %. Molemmat jakautuvat edelleen moniin alatyyppeihin. Kaseiini esiintyy maidossa pieninä palloina, jotka antavat maidolle sen valkoisen värin. Kaseiinit saostuvat juoksete-entsyymillä. Hera on kirkasta nestettä, joka erottuu maidosta juustonvalmistuksen eli juoksettumisen yhteydessä. Kaseiinit jaetaan niiden rakenteen mukaan alfas1-, alfas2-, beeta- ja kappakaseiineihin. Tässä katsauksessa keskitytään beetakaseiineihin. Beetakaseiineja esiintyy kaikkien nisäkkäiden maidoissa. Lehmänmaidossa beetakaseiinia on toiseksi eniten alfakaseiinin jälkeen. Beetakaseiini muodostaakin noin kolmanneksen kaikista lehmänmaidon kaseiineista ja noin 28 % kaikista proteiineista.

Maidon kaseiinit pilkkoutuvat ruoansulatuksessa pienemmiksi valkuaisaineiksi. Kasomorfiiniksi voidaan kutsua mitä tahansa opioidista osaa, joka kaseiinin pilkkoutuessa syntyy. Niitä muodostuu pääasiassa beetakaseiinista, mutta hieman myös alfas1-kaseiinista. Beetakasomorfiinit syntyvät beetakaseiinin pilkkoutumisessa. Lehmänmaidon beetakaseiini jaetaan beetakasomorfiinien suhteen karkeasti kahteen tyyppiin, A1:een ja A2:een. Erityisesti lehmänmaidon A1-tyypin beetakaseiinista irtoaa sen hajotessa ruoansulatusentsyymien vaikutuksesta peptidiä nimeltä beetakasomorfiini-7 (bBCM7). Tämän peptidin on esitetty olevan useiden A1-maidon aiheuttamien haittavaikutusten taustalla (Kaminski ym. 2011, Pal ym. 2015).

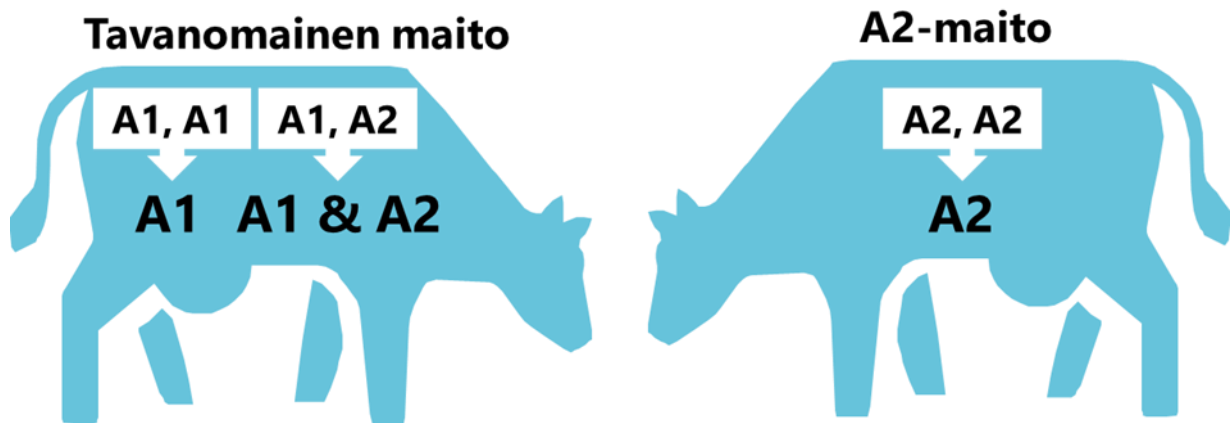


Kuva 2. Lehmän raakamaidon keskimääräinen koostumus. Valkuaisaineet voidaan karkeasti jakaa saostuviin kaseiineihin ja liukosiin heraproteiineihin. Kuva muokattu Eskin & Goff (2013) mukaan.

Maitotuotteiden käyttöön liitetään joitakin sairauksia ja vaivoja, kuten ruoansulatushäiriöitä sekä immuunijärjestelmän häiriöitä, esimerkkeinä krooniset tulehdukset. Osa näistä häiriöistä on liitetty A1-maidon beetakaseiineihin. Viimeisten 40 vuoden aikana kertyneen tutkimustiedon perusteella katsotaan, että beetakasomorfiineista ihmisen terveyden kannalta oleellisin on juuri edellä mainittu lehmän maidon beetakasomorfiini bBCM7, joka vapautuu A1-tyyppin beetakaseiineista. Niiden lehmien maitoihin, jotka tuottavat yksinomaan A2-tyyppin beetakaseiinia sisältävää maitoa, kuten pääosin A2-maitoa lypsävät suomalaiset alkuperäisrotumme – samoin kuin muiden lajien (esimerkiksi lammas ja vuohi) maitoihin – ei katsota liittyvän kasomorfiineista johtuvia terveydellisiä ongelmia (Kuva 3). Tästä syystä kiinnostus ja uusin tutkimus ovatkin kohdistuneet käytännössä lähes yksinomaan A1-tyyppin beetakaseiinin tuottamaan bBCM7:ään.

Maitoallergia ja laktoosi-intoleranssi

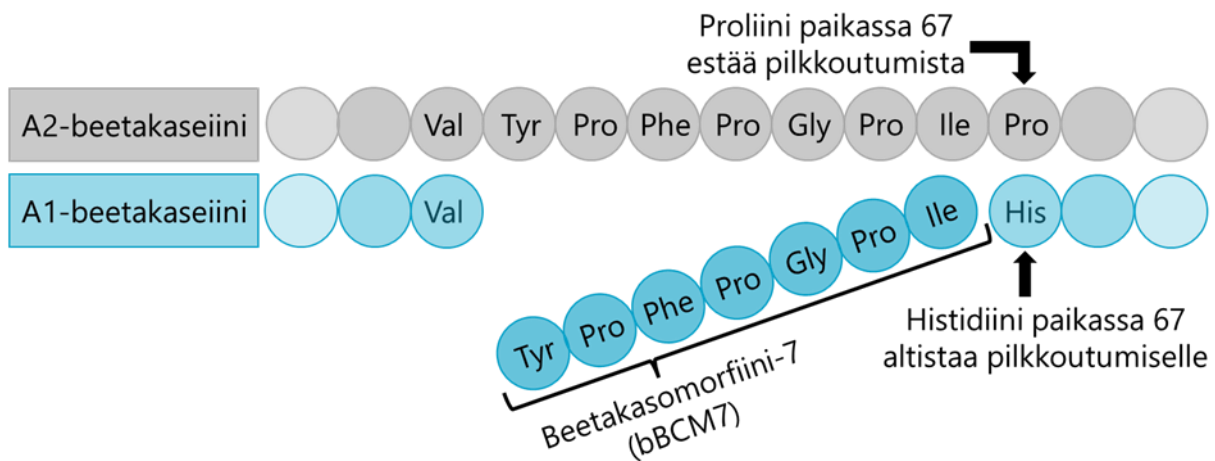
- Maitoallergia on yliherkkyys maidon valkuuaisaineille. Oireet voivat olla sekä iho- että suolisto-oireita. Vakavin oire on henkeä uhkaava anafylaksia eli äkillinen ja vakava allerginen yleisreaktio.
- Maitoallergiassa maidon proteiineja vältetään lääkärin ohjeen mukaan.
- Laktoosi-intoleranssi on laktoosin imeytymishäiriö. Kyseessä on perinnöllinen taipumus maitosokeria pilkkovan laktaasientsyymin vähyyteen, ei allerginen reaktio. Tällöin laktoosi kulkeutuu imeytymättömänä paksusuoleen, jossa mikrobit käyttävät sen ravinnokseen. Seurauksena on kaasunmuodostusta, vatsakipuja ja ripulia.
- Laktoosin imeytymishäiriöstä kärsivät voivat nauttia laktoosittomia tuotteita ja kypsytettyjä juustoja sekä jossain tapauksissa vähälaktoosisia tuotteita.



Kuva 3. A1-tyyppin beetakaseiinia sisältävää maitoa tuottavat lehmät, joilla on yksi tai kaksi A1-tyyppin beetakaseiinin alleelia eli vastingeeniä perimässään. A2-tyyppin beetakaseiinia sisältävää maitoa tuottavat lehmät, joilla on kaksi kopiota A2-tyyppin beetakaseiinin alleelista eli kaksi A2-tyyppin beetakaseiinin vastingeeniä eikä lainkaan A1-tyyppin beetakaseiinin vastingeeniä. Kuva muokattu lähteestä The a2 Milk Company Viitattu: 5.1.2023. Saatavissa internetistä <https://thea2milkcompany.com/thea2milkdifference>.

Beetakaseiini-proteiini koostuu 209 aminohaposta, jotka ovat liittyneet toisiinsa ketjuksi. Kasomorfiini bBCM7:n aminohapot sijaitsevat tämän ketjun paikoissa 59–66. Kun entsyymit pilkkovat A1-maidon beetakaseiinia, kasomorfiini-peptidi vapautuu. Peptidin bBCM7 irtoamista A1-tyyppin beetakaseiinista edistää aminohappopaikassa 67 oleva aminohappo nimeltä histidiini (Kuva 4). Sen sijaan A2-tyyppin beetakaseiinissa aminohappopaikassa 67 on aminohappo nimeltä proliini, joka suosii pitemmän peptidin, beetakasomorfiini-9 (bBCM9), muodostumista. Näin ollen A2-maidon proliini estää pitkälti bBCM7:n muodostumisen ruuansulatuskanavassa ja sitä muodostuu vain pieniä määriä (Pal ym. 2015, Asledottir ym. 2018). Vaikka myös tämä bBCM9 on opioidipeptidi, sen opioidivaikutus on vain noin neljäsosa bBCM7:n vaikutuksesta, ja sillä on havaittu rottamallissa verenpainetta alentava vaikutus (Saito ym. 2000).

Euroopan elintarviketurvallisuusvirasto (EFSA) julkaisi vuonna 2009 lausunnon (De Noni ym. 2009) siihen asti saaduista tutkimustuloksista, jotka koskevat maidon kasomorfiinien eri muotojen turvallisuutta ja terveysvaikutuksia. Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään pääasiassa EFSA-raportin jälkeen saatuihin uusiin tutkimustuloksiin sekä vertaillaan niitä raportin johtopäätöksiin. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa keskitytään maidon A1-tyyppin beetakaseiineista pilkkoutuvaan peptidiin bBCM7:ään.



Kuva 4. Beetakasomorfiini-7 (bBCM7) vapautuu helpommin lehmän maidon A1-tyyppin beetakaseiinista kuin A2-tyyppin vastaavasta, koska A1-tyyppin beetakaseiinin isoleusiini- ja histidiini-aminohappojen välinen sidos (Ile–His sidos) on alttiimpi proteiinia hajottavalle entsymille kuin A2-tyyppin beetakaseiinin vastaava isoleusiini- ja proliini-aminohappojen välinen sidos (Pro–Ile sidos). Beetakaseiinissa on yhteensä 209 aminohappoa. Kuva muokattu lähteestä Woodford (2021).

Myös ihmisen maidosta tunnetaan peptidi nimeltä beetakasomorfiini-7, joista viimeksi mainittu poikkeaa lehmän vastaavasta peptidistä bBCM7 kahden aminohapon osalta (Woodford 2021). Ihmisen maidon beetakasomorfiini-7 on paljon heikompi opioidi kuin lehmän maidon bBCM7, ja sitä esiintyy pääasiassa ternimaidossa ja varhaisen imetysvaiheen maidoissa ja silloinkin hyvin pieninä pitoisuuksina. Tämä onkin luonnollista, sillä ihmisen beetakaseiini on A2-tyyppiä (Chia ym. 2017). Ihmisen maidon beetakasomorfiini-7 on myös alttiimpi entsyymien aiheuttamalle hajoamiselle suolistossa kuin lehmän maidon vastaava peptidi bBCM7 (Woodford ym. 2021).

2.3. A1- ja A2-tyyppin beetakaseiinien esiintyvyys karjalla

Kehityshistoriallisen tutkimuksen mukaan näyttää siltä, että A2-maito edustaa alkuperäistä lehmän beetakaseiinin muotoa ja että A1-muoto olisi voinut syntyä yksittäisen pistemutaation tuloksena jossain eurooppalaisten lehmien esivanhemmassa noin 5000 vuotta sitten (Ng-Kwai-Hang & Grosclaude 2002). Maidosta löytyy useita beetakaseiineja, mutta viime vuosina on erityisesti kiinnitetty huomiota tyypeihin A1 ja A2 (Küllenber de Gaudry ym. 2019).

Suomalaiset alkuperäisnautarodut tuottavat pääasiassa A2-maitoa. Pohjoissuomenkarjasta 62–67 %, itäsuomenkarjasta 71 % ja länsisuomenkarjasta 67 % tuottaa A2-maitoa (Kuva 5; Kantanen 1999, Lien ym. 1999, De Noni ym. 2009).



Kuva 5. Pohjoissuomenkarja eli lapinlehmä tuottaa pääasiassa A2-maitoa. Kuva: Marko Junttila, ©Lappari-elinkeino.

Puhtailla afrikkalaisilla ja aasialaisilla karjoilla on löydetty maidosta ainoastaan tyyppiä A2, kun taas eurooppalaisilla nautaroduilla on maidossaan yleensä kumpaakin tyyppiä (Küllenber de Gaudry ym. 2019). Vuohen, lampaan, kamelin, jakkihärän tai ihmisen beetakaseiinit ovat aina pelkästään A2-tyyppiä (De Noni ym. 2009, Jianqin ym. 2016). Vaikka afrikkalaisissa tai aasialaisissa nautakarjoissa on yleensä pelkästään A2-tyypin beetakaseiineja, niissä voi viimeisten kahdensadan vuoden risteymien tuloksena esiintyä jonkin verran eurooppalaista A1-perimää (Küllenber de Gaudry ym. 2019, Pal ym. 2015). A1-tyypin beetakaseiinin esiintymistä maidossa pidetäänkin osoituksena siitä, että lehmän suvussa on ainakin jonkin verran eurooppalaisia esivanhempia.

Yhdellä geenillä on tavallisesti monia vaihtoehtoisia muotoja eli alleeleja. Jälkeläinen perii yhden alleelin eli vastingeenin isältään ja toisen emoltaan. A1- ja A2-tyypin beetakaseiinien alleelit ovat dominoivia eli vallitsevia, joten lehmä, jolla on vastinkromosomeissaan sekä A1- että A2-alleeli ("A1A2" -lehmä), tuottaa maitoonsa yhtä paljon A1- ja A2-tyypin beetakaseiinia (Kuva 3). Lehmät voivat olla myös homotsygotteja alleelien suhteen, jolloin niillä on molemmissa vastinkromosomeissa sama beetakaseiinin muoto ("A1A1" tai "A2A2") (Jianqin ym. 2016). Nykyisin yleisissä eurooppalaisissa karjoissa A1- ja A2-alleelien esiintymissuhteet vaihtelevat 1:3–3:1 välillä. Tietyt rodut ja alkuperäiskarjat poikkeavat tästä keskiarvosta (De Noni ym. 2009). Erityisesti pohjoiseurooppalaisilla roduilla on korkeampi tyyppin A1 beetakaseiinin pitoisuus maidossa kuin eteläeurooppalaisilla roduilla (Pal ym. 2015). Beetakaseiinin A1- ja A2-tyyppien suhteelliset osuudet täysmaidosta voidaan määrittää tarkasti tietyillä laboratorion menetelmillä (Caroli ym. 2016).

Maidon A1-tyyppin beetakaseiinin esiintymiseen voidaan vaikuttaa jalostusvalinnalla. Jos maidosta halutaan poistaa kaikki A1-tyyppin beetakaseiini, siihen tarvitaan intensiivistä valintajalostusta ja sukupuolimääritettyjen siittiöiden käyttöä siemennyksessä (Mencarini ym. 2013). On kuitenkin huomattava, että valinta saattaa vaikuttaa muihinkin ominaisuuksiin kuin tähän maidon yhden tietyn proteiinin esiintymiseen, ja poistaa muita, mahdollisesti hyviä ominaisuuksia. A1-tyyppin beetakaseiinin poistaminen lehmäpopulaation maidosta on mahdollista noin neljän vuoden aikana, mutta yleensä se kestää kuitenkin 5–8 vuotta tai pidempään (Mencarini ym. 2013).

Mitä A1- ja A2 -maito ovat?

- Kaikki lehmärodut tuottavat A1- ja A2-maitoa, mutta niiden suhteelliset osuudet maidossa vaihtelevat.
- A1- ja A2-maitotyypit eroavat toisistaan yhden proteiinin suhteen, joka on joko A1-beetakaseiinia tai A2-beetakaseiinia. Nämä eroavat toisistaan yhden aminohapon suhteen, joka vaikuttaa niiden pilkkoutumiseen ruoansulatuskanavassa. Lehmänmaidon A1-beetakaseiini pilkkoutuu peptidiksi (lyhyempi proteiini), joka on yhdistetty A1-maidon aiheuttamiin haittavaikutuksiin, kuten mahasuolikanavan oireisiin. Peptidin nimi on peptidi β -kasomorfiini-7 (bBCM7).
- Nykyiset valtarodut tuottavat maitoa, jossa A1-proteiinityyppi vallitsee. Suomalaiset alkuperäislehmärodut, kuten pohjoissuomenkarja eli lapinlehmä, tuottavat pääasiassa A2-tyyppin maitoa.

3. A1- ja A2-maitojen terveystvaikutukset

EFSA toteaa beetakasomorfiineja koskevassa raportissaan vuodelta 2009 (De Noni ym. 2009), että beetakasomorfiinit vapautuvat A1-maidosta tehdyistä maitotuotteista ja aiheuttavat ihmisillä erilaisia oireita suolistossa. Samassa raportissa kuitenkin todetaan, että sen hetkisen tutkimustiedon perusteella beetakasomorfiineilla ja vastaavilla peptideilla ei vaikuta olevan suoraa yhteyttä yleisiin kansantauteihin tai muuhun ihmisen terveyden vaarantumiseen (De Noni ym. 2009). Seuraavissa kappaleissa esitämme ensin A1- ja A2-tyyppin beetakaseiinia sisältävien maitojen sekä bBCM7-peptidin vaikutuksia mahasuolikanavan oireisiin ja toimintaan. Sen jälkeen tarkastelemme näiden tekijöiden neurologisia eli hermostollisia vaikutuksia ja mahdollista yhteyttä tyyppin 1 diabetekseen. Lopuksi käymme lyhyesti läpi uusimmat tutkimukset, joissa on tutkittu A1- ja A2-tyyppin beetakaseiinia sisältävien maitojen ja bBCM7-peptidin yhteyttä valtimotautiin, syöpään ja astmaan.

3.1. A1-tyyppin beetakaseiinista vapautuvan beetakasomorfiini-7-peptidin vaikutukset eläinmalleilla

Tässä kappaleessa esitetään taustatietoa bBCM7-peptidin vaikutuksista, joita on havaittu eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa.

Eläinmallikokeissa (in vitro, "koeputkessa") bBCM7 on läpäissyt suoliston suolinukan ja suolen epiteelin eli suolen sisäpuolen pintakerroksen (Mahe ym. 1989). Jyrsijöillä tehdyissä eläinmallikokeissa on huomattu, että A1-tyyppin beetakaseiinista vapautuva bBCM7-peptidi aktivoi suolinukan, suolen epiteelin ja mahasuolikanavaa reunustavan immunologisen kudoksen opioidijärjestelmän (Schlimme & Meisel 1995, Pal ym. 2015, Kuellenberg de Gaudry ym. 2022).

A1-tyyppin beetakaseiinin syöminen lisäsi rotilla suoliston suolinukan erään entsyymin, dipeptidyyli-peptidaasi 4:n (DPP4) aktiivisuutta ja aktivoi tulehdusreaktioita (Barnett ym. 2014). Kun DPP4:n tuotanto käynnistyy, se hajottaa nopeasti mahalaukun tuottamia insuliini- ja sokeriainneenvaihduntaa sääteleviä ns. inkretiinihormoneja. Tämän vuoksi DPP4-entsyymi halutaan tehdä toimintakyvyttömäksi ja DPP4:n estäjiä käytetään nykyään laajasti tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. DPP4-estäjiä pidetäänkin terveellisinä sokeriainneenvaihdunnan kannalta (Singh ym. 2020, 2021) joten A1-tyyppin beetakaseiinin DPP4:n tuotantoa edistävä vaikutus voi olla ongelmallinen (Brooke-Taylor ym. 2017).

3.2. Vaikutukset mahasuolikanavan oireisiin ja toimintaan

3.2.1. Eläinkokeiden tuloksia

Yhteenvetona voidaan todeta eläinmalleilla tehtyjen tutkimusten antavan näyttöä siitä, että A1-tyyppin beetakaseiini aiheuttaa vaihtelevan asteista tulehdusta mahasuolikanavassa ja vaikutuksia voi ilmetä myös muualla elimistössä mahasuolikanavaan liittyvän imukudoksen tuottamien tulehdusvälittäjäaineiden ja tulehdussolujen välityksellä. Tulehdukset ovat kuitenkin lieviä. A2-tyyppin beetakaseiinin nauttimisella ei tällaista vaikutusta ole tai se on olennaisesti heikompi (Kuellenberg de Gaudry 2022). Lisäksi A1-tyyppin beetakaseiini on eläinkokeissa hidastanut suoliston toimintaa. Seuraavassa näiden kokeiden tuloksia tarkastellaan yksityiskohdaisemmin.

Kokeessa hiirille syötettiin neljänlaista rehua: kolmessa oli maidon beetakaseiinia (A1 tai A2 tai A1A2) sekä maidotonta kontrollirehua. Hiirien mahasuolikanavan sisäpuolen pintakerroksessa ja sitä ympäröivässä imukudoksessa havaittiin selviä tulehduksen merkkejä, jos hiiret olivat syöneet joko A1- tai A1A2-tyyppin beetakaseiineja (Ul-Haq ym. 2014a). Kudoksia tarkasteltiin mikroskoopin avulla. Hiirillä, jotka saivat A1-tyyppin beetakaseiinia, ilmeni mahasuolikanavassa paljon kudokseen vaeltaneita valkosoluja sekä myeloperoksidaasia (MPO), jota tulehdussoluiksi muuttuneet aktivoituneet valkosolut – monosyytit ja neutrofiilit – erittävät ympärilleen. MPO on hapettava entsyymi, jota neutrofiilit ja monosyytit käyttävät paitsi taudinaiheuttajien tuhoamiseen myös signaalimolekyyleinä, joilla houkuttelevat paikalle lisää valkosoluja (Lilius & Marnila 1992). Kudoksissa näkyi lisäksi muun muassa kohonneita pitoisuuksia tulehdusvälittäjäaineita (MCP-1, IL-4) ja vasta-aineita (kokonais IgG, IgG1, IgG2a ja IgE). Hiirimallissa saatu tulos tukee muita eläinmallikokeista ja ihmisistä saatuja aikaisempia havaintoja, joissa A1-tyyppin beetakaseiini on liitetty mahasuolikanavan tulehdukseen, useimmiten ulosteesta mitatun tulehduksen merkkiaineen, kalprotektiinin, perusteella (Brooke-Taylor ym. 2017).

Guantarion työryhmä (Guantario ym. 2020) tutki ikääntyvien (20 kuukautta) hiirten kykyä sietää A2-maitoa ja A1/A2-seosmaitoa sekä näiden maitojen vaikutuksia hiirten mahasuolikanavan terveyteen, immunologiseen tilaan ja suoliston mikrobistoon. Hiiret saivat syödä vapaasti maitoa neljän viikon ajan, minkä jälkeen todettiin, että molemmat maitodieetit paransivat hiirten suoliston kuntoa ja lisäsivät niiden ulosteissa olevien lyhytketjuisten rasvahappojen määrää, mikä johtunee muutoksista suolistomikrobeissa. Lyhytketjuiset rasvahapot ovat yhteydessä mahasuolikanavan seinämän eheyteen. Eräs havainto tutkimuksessa oli, että A2-maitoa saaneilla hiirillä lyhytketjuisten rasvahappojen määrä oli korkeampi, suolinukka paremmassa kunnossa ja ikääntymiseen liittyvät immunologiset muutokset vähemmän selkeät kuin A1/A2-seosmaitoa saaneilla. Guantario ym. (2020) pitivät varsinkin A2-maitoa lupaavana suoliston ikääntymismuutoksien kannalta.

Vasikoiden A1- ja A2-maidon sietoa on tutkittu holstein-rodulla. Kun holstein-vasikat jaettiin ryhmiin, joille annettiin vain joko A1- tai A2-maitoa 21 vuorokauden ajan, A2-maitoa saaneiden vasikoiden ulosteet olivat selkeästi löysempiä kuin A1-maitoa saaneilla. Sen lisäksi A2-maitoryhmässä ripulia oli 44 %:lla kun A1-maitoryhmässä sitä oli 21 %:lla. A2-ryhmän vasikat joivat maitoa vähemmän ensimmäiset 12 päivää, mutta päivän 15 jälkeen A2-ryhmän vasikat ottivat osan erosta takaisin alkamalla juoda enemmän. Vaikka A2-ryhmän vasikat joivat huomattavasti vähemmän maitoa, niillä oli enemmän ripulia, 21. päivän kohdalla ryhmien loppupainoissa ja terveyspisteytyksissä ei ollut eroa (Hohmann ym. 2021). Tutkijat otaksuivat, että syynä A2-ryhmän yhtä hyvään kasvuun vähemmästä juomisesta huolimatta oli se, että A2-maidon proteiinipitoisuus oli korkeampi ja aminohappokoostumus parempi kuin A1-maidossa. Tämä hypoteesi vaatii tosin vielä lisätutkimuksia. A1-maitoryhmän kiinteämmät ulosteet voisivat johtua bBCM7:n opioidisesta suolistoa lamaavasta vaikutuksesta.

Tässä tutkimuksessa mitattiin ensi kertaa vasikoiden verestä bBCM7-tasot. A1-ryhmässä ne olivat viisinkertaiset A2-ryhmään verrattuna. Tässä kiistatta osoitettiin, että bBCM7 imeytyy sellaisenaan vereen – ainakin vasikoilla – jolloin sillä voi olla myös opioidivaikutuksia koko elimistössä (Hohmann ym. 2021). Imeytymisellä on merkitystä sikäli, että elimistön opioidireseptoreja on monissa elimistön toiminnan kannalta tärkeissä elimissä ympäri kehoa, ja vereen päästessään bBCM7 voi mahdollisesti muuttaa elimistön tasapainoa tavoilla, joita ei vielä ole tutkittu (Woodford 2021).

Beetakasomorfiinien ja erityisesti bBCM7:n opioidivaikutus suolistossa on vahvistettu monissa jyrksijöillä tehdyissä eläinmallikokeissa. Niissä A1-tyyppin beetakaseiinit ovat johdonmukaisesti hidastaneet mahalaukun tyhjenemistä syönnin jälkeen ja viivyttäneet ruuan läpimenoa suolistossa verrattuna joko A2-tyyppin beetakaseiineihin tai muihin proteiineihin, kuten perusteellisesti pilkottuun kaseiinihydrolysaattiin, heraproteiineihin tai soijaproteiiniin. Suoliston toimintaa hidastava vaikutus perustuu beetakasomorfiinien opioidivaikutukseen suoliston epiteelissä. Peptidi bBCM7 myös lisää liman erittymistä mahasuolikanavan pintakerroksessa (Zoghbi ym. 2006, De Noni 2009, Brooke-Taylor ym. 2017).

3.2.2. Ihmisillä tehdyt tutkimukset

Euroopan elintarviketurvallisuusvirasto EFSA:n raportissa todettiin, että beetakasomorfiinit vapautuvat A1-maidosta tehdyistä maitotuotteista ja aiheuttavat ihmisillä erilaisia oireita suolistossa, kuten turvotusta, ilmavaivoja ja alavatsakipua (De Noni ym. 2009). Vaikutusmekanismit sekä syyt ja seuraukset olivat raportin mukaan toistaiseksi monelta osin epäselvät. Koska EFSA:n raportti 2009 sisältää kattavan yhteenvedon siihen asti tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, keskityimme tässä katsauksessa vuoden 2009 jälkeen julkaistuihin uusiin tutkimuksiin. Löysimme kahdeksan ihmisillä tehtyä tutkimusta, joista kuudessa A1- ja A2 -maitojen aiheuttamien oireiden välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero (Ho ym. 2014, Jianqin ym. 2016, Deth ym. 2016, He ym. 2017, Sheng ym. 2019, Milan ym. 2020, Ramakrishnan ym. 2020) ja kahdessa eroa ei ollut (Kirk ym. 2017, Crowley ym. 2013).

Kaikissa tutkimuksissa, joissa ero suolisto-oireissa havaittiin A1- ja A2-maitojen välillä, joko kaikki tai osa koehenkilöistä ilmoitti ennen tutkimusta saaneensa vatsaoireita normaalista maidosta. Toisessa niistä kahdesta tutkimuksesta, joissa eroa ei ollut, koehenkilöt eivät olleet saaneet aiemminkaan oireita maidosta (Kirk ym. 2017). Toisessa näistä kahdesta tutkimuksesta tarkasteltiin maidon lapsille aiheuttamaa ummetusta (Crowley ym. 2013).

Yhteenvedona ihmisellä tehdyistä tutkimuksista voidaan todeta, että maidosta oireita saavilla sekä laktoosi-intoleranteilla henkilöillä A2-maito on aiheuttanut vähemmän koettuja suolisto-vaivoja ja tulehdusoireita kuin A1-tyyppin beetakaseiineja sisältävät maidot. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että A1-tyyppin beetakaseiinit ja niistä irtoava bBCM7 ovat yksi syy ihmisten maidosta saamiin oireisiin. Seuraavassa käydään tutkimukset ja niiden tulokset yksityiskohtaisemmin läpi kohderyhmittäin.

Lapset. Crowley'n työryhmä (Crowley ym. 2013) teki kliinisen tutkimuksen 1,5–12-vuotiailla lapsilla maidon ja soijamaidon vaikutuksista ummetuksen esiintymiseen (koe 1) sekä vertasivat A1- ja A2-maitojen vaikutusta ummetusherkkyyteen (koe 2). Tutkimuksessa keskityttiin vain suolen toimintaan. Koeasetelma oli satunnaistettu vaihtovuoroinen tutkimus (randomized cross over study), jossa kaikki koehenkilöt kävivät vuoron perään läpi testijakson kummallakin tutkittavalla juomalla arvotussa järjestyksessä. Soijajuoman pystyi erottamaan maun ja ulkonäön puolesta maidosta (koe 1), mutta A1- ja A2-maitoja ei, ja niiden vertailu voitiin tehdä kaksoissokkokeena (koe 2). Kokeessa koehenkilöt eivätkä tietoja keräävät tutkijat tienneet, kumpaa maitoa koehenkilöt joivat. Koehenkilöt joivat päivittäin 400 millilitraa testijuomia kahden viikon jaksoissa. Testijaksojen välissä oli 2 viikon mittainen soijaton ja maitoproteiiniton jakso.

Näissä lapsilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin maidon nauttimisen aiheuttavan ummetusta verrattuna soijamaitoon (koe 1), mutta A1- tai A2-maitoja nauttineiden lasten välillä ei

havaittu mitään eroja (koe 2). Tutkijat päättelivät, että maidon ummetusta aiheuttava tekijä on jokin beetakaseiinin muodosta riippumaton muu tekijä.

Aikuiset. Ummetuksen suhteen päinvastaisen vaikutuksen raportoivat Ho ym. (2014). He tutkivat A1- ja A2-maitojen juomisen (750 ml/vrk 2 viikon ajan) vaikutusta koettuihin vatsaoireisiin ja ulosteen tulehdusmerkkiaineeseen (kalprotektiini) kaksoissokkona tehdyssä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa koehenkilöillä, joilla ei ollut todettu laktoosi-intoleranssia tai maitoallergiaa. Kymmenen 41 koehenkilöstä ilmoitti ennen koetta saavansa oireita ns. tavanomaisesta kaupan maidosta, joka sisältää sekä A1- että A2-tyypin beetakaseiinia. Vaihtovuoroisen koeasetelman testijaksojen välissä oli kahden viikon maidoton jakso, jonka aikana koehenkilöt nauttivat riisimaitoa.

Koehenkilöiden ulosteet olivat merkitsevästi kiinteämpiä A1-maitojaksojen aikana kuin A2-maitojaksojen aikana. Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä myös silloin, kun aineistosta tilastokäsittelyssä suljettiin pois ne yksilöt, jotka etukäteen olivat ilmoittaneet saaneensa maidosta oireita – eli mukana olivat vain ne, jotka ilmoittivat sietävänsä tavanomaista maitoa. Vatsakivun ja ulosteen kiinteyden välillä oli voimakas yhteys silloin, kun koehenkilöt joivat A1-maitoa, mutta kun samat koehenkilöt olivat A2-maitojaksolla, eivät nämä muuttujat olleet yhteydessä toisiinsa.

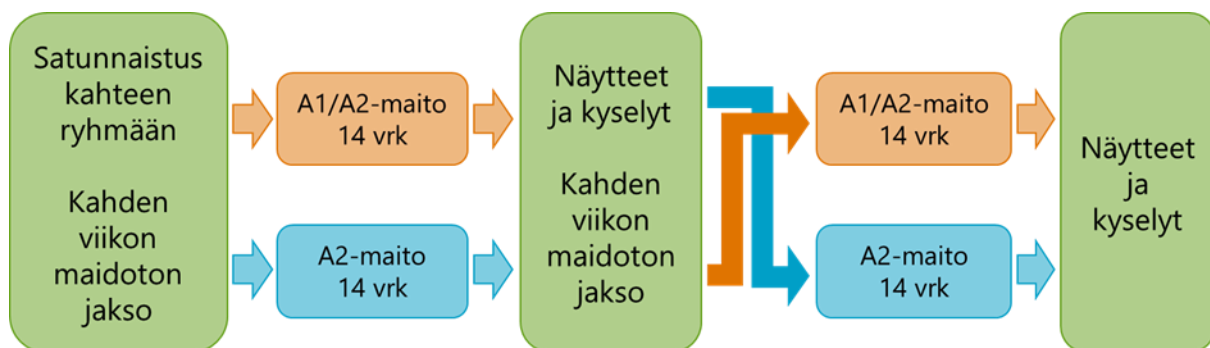
Vastaavasti A1-maitojaksolla vatsakivut olivat yhteydessä ulosteen kalprotektiinin (tulehdusmerkkiaine) määrään ja vatsan turvotukseen, mutta A2-maitojaksolla samoilla ihmisillä yhteyttä ei ollut. Voimakas alavatsakivun yhteys tulehdusmerkkiaineen määriin ulosteissa viittaa siihen, että suolen hidastunut toiminta on voinut lisätä lyhytketjuisten sokereiden ja kuitujen käymistä ja johtaa lisääntyneeseen tulehdukseen ja kaasun muodostukseen (Pal ym. 2015). Peptidillä bBCM7 tiedetään olevan myös suolen tulehdusta vahvistava vaikutus.

Jianqinin työryhmä (2016) vertasi A2-maidon ja tavanomaisen A1/A2-maidon (A1:A2 suhde n. 40 %:60 %) kuluttamisen vaikutusta aikuisten koehenkilöiden koettuihin vatsaoireisiin sekä suolen toimintaan, jota mitattiin niellyllä anturilla (smart pill). Lisäksi tutkittiin koehenkilöiden tiedollista (eli kognitiivista) suorituskykyä, tulehdusmerkkiaineita sekä ulosteiden sisältämiä aineita, jotka kertovat henkilön biologisen tilan muutoksista. Kontrolloidussa vaihtovuoroisessa kaksoissokkokokeessa oli 45 koehenkilöä, jotka kaikki ilmoittivat kokevansa lieviä vatsaoireita maidon nauttimisen jälkeen. Heistä 23 henkilöä oli laktoosi-intoleranteja. Nämä maitoyliherkät henkilöt olivat ensin kaksi viikkoa ilman maitotuotteita (washout), jonka jälkeen he käyttivät vuoron perään joko tavanomaista (A1/A2-maito) tai A2-maitoa kahden viikon ajan (2 × 250 ml päivässä aterioiden jälkeen, ei muita maitotuotteita). Tätä seurasi uusi maidoton washout-jakso, jonka jälkeen maitoryhmät vaihtuivat taas kahden viikon ajaksi. Koeasetelma on esitetty kuvassa 6.

A2-maidon nauttimisjaksojen jälkeen mikään tutkittu muuttuja ei ollut huonontunut lähtötasoon nähden, mutta A1/A2-maitojakso aiheutti mahasuolikanavan toiminnalle haittoja. A1/A2-maito aiheutti koehenkilöille ruoansulatusvaikeuksiin viittaavia oireita ja korkeampia tulehduksen merkkiainetasoja, hidasti suolen toimintaa sekä vähensi lyhytketjuisten rasvahappojen määriä suolistossa (lyhytketjuiset rasvahapot ovat yhteydessä mahasuolikanavan seinämän eheyteen). Molemmat maidot aiheuttivat laktoosivaivoja laktoosi-intoleranteille koehenkilöille. A1/A2-maidon juomisen lopettaminen lievensi koettuja laktoosivaivoja, joten Jianqin ym. (2016) mukaan osa laktoosi-intoleranssin aiheuttamista oireista saattoi johtua A1-tyypin maidon aiheuttamasta tulehduksesta.

Saman klinisen kokeen aineistosta Deth ym. (2016) tutkivat koemaitojen vaikutuksia plasman glutationin määriin. Glutationi on kysteiini-aminohappoa sisältävä kolmen aminohapon peptidi, joka toimii antioksidanttina eli estää solujen hapettumista. Koeasetelma on esitetty kuvassa 6. A2-maitojen nauttimisjaksojen jälkeen koehenkilöiden plasmojen glutationitasot olivat noin kaksinkertaiset verrattuna A1/A2-maitojaksojen jälkeen mitattuihin tasoihin.

Johtopäätöksenä Deth ym. (2016) esittivät, että koehenkilöt hyötyivät heran proteiineista, kuten alfalaktalbumiinista, joissa on paljon kysteiiniä, ja että A1-tyyppin beetakaseiinin puuttuminen maidosta (A2-maito) vähensi oksidatiivista stressiä (hapetustressi) ja glutationitasot olivat korkeammat. Kirjoittajien (Deth ym. 2016) mukaan syynä voisi olla matalampi tulehdustaso A2-maitojaksojen aikana. Ihmisen epiteeli- ja hermosolumalleissa bBCM7 esti kysteiinin imeytymistä ja laskee solujen glutationitasoja (Trivedi ym. 2015, Trivedi ym. 2014)



Kuva 6. Jianqin ym. (2016) ja Deth ym. (2016) tutkimuksen koeasetelma kaaviomuodossa. A1/A2-maito = maito, joka sisältää sekä A1- että A2-tyyppin beetakaseiineja (A1:A2 -suhde noin 40 %:60 %); A2-maito = maito, joka sisältää vain A2-tyyppin beetakaseiinia. Vaihtovuorossa (cross over) koeasetelmassa kaikki tutkittavat henkilöt nauttivat vuoron perään kumpaakin testimaitoa, mutta heidät on satunnaistettu kahteen ryhmään, joissa testimaitojen järjestys on eri. Testijaksojen välissä on maidoton (washout) jakso.

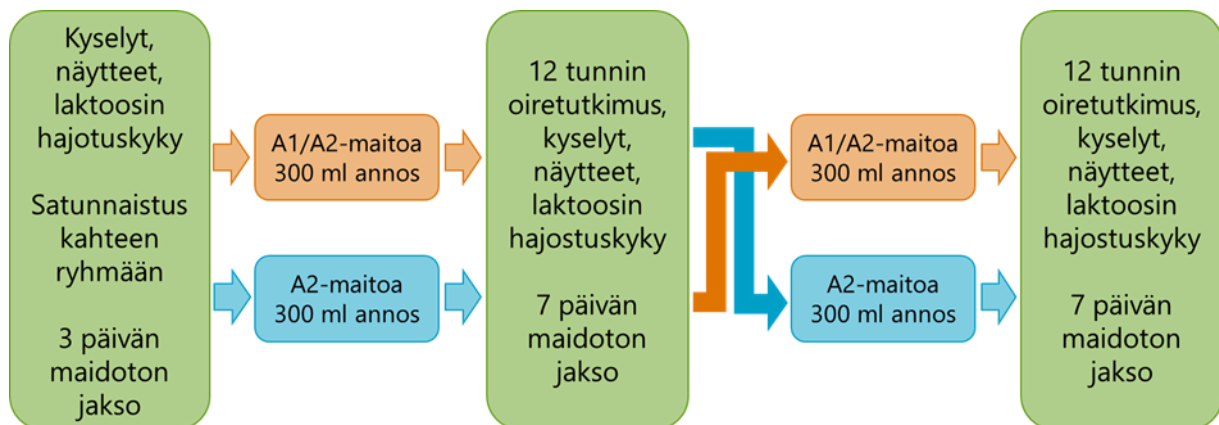
Urheilijat. Urheilijoilla esiintyy raskaan harjoittelun jälkeen solutason lihasvaurioita, jotka tuntuvat muun muassa lihaskipuna ja heikentyneenä lihasvoimana seuraavien kolmen vuorokauden aikana. Tähän liittyy aminohappojen puutosta kehon pyrkiessä korjaamaan ja vahvistamaan lihaksia. Kirk ym. (2017) testasivat miesurheilijoiden palautumista raskaasta harjoittelusta, kun he nauttivat A2-maitoa, tavanomaista A1/A2-maitoa ja plaseboa (lumelääke/lumehoito) harjoittelun jälkeen. Lihasten palautumista mitattiin 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua isometrisen voiman tuotolla sekä hyppysuorituksella ja 20 metrin sprinttisuorituksilla. Molempien maitoryhmien sprintti- ja hyppysuoritukset olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat kuin plaseboryhmällä. Myös isometrisessä voiman tuotossa oli suuntaa antava muutos maitoryhmän eduksi. A2- ja A1/A2-sekamaidon välillä ei ollut eroja. Koehenkilöillä ei ollut maitovaivoja, joten he hyötyivät molemmista maidoista.

Urheilijat, jotka eivät jostain syystä voi A1-maitoa käyttää, mutta joille A2-maito sopii, voisivat tutkijoiden Kirk ym. (2017) mukaan saada palautumiseen hyötyä A2-maitoa sisältävistä tuotteista. Urheilijoilla on voimakas hapetustressi elimistössään (Kruk ym. 2019). Ravinnosta

saadut antioksidantit suojaavat elimistön soluja hapettumisreaktioilta. Myös normaaliväestö hyötyy hyvästä antioksidanttipuolustuksesta, joka suojaa monilta kansansairauksiltamme mm. valtimotaudilta (Lu ym. 2021). Keskeinen solun happiradikaaleilta suojaava tekijä on glutationi. Edellä kuvatussa Dethin ym. (2016) tutkimuksessa A2-maidon todettiin nostavan glutationitasoja.

Laktoosi-intolerantit aikuiset. Laktoosi-intoleranteilta puuttuu laktaasientsyymi, joka pilkkoo laktoosin ruoansulatuskanavassa glukoosiksi ja galaktoosiksi. He ym. (2017) tutkivat aiheuttaako A2-maito vähemmän oireita laktoosi-intoleranteille ihmisille kuin tavanomainen maito, jonka A1:A2-suhde oli noin 58 %:42 %. Satunnaistettuun vaihtovuoroiseen kaksoissokkokokeeseen osallistui 600 koehenkilöä, joiden laktoosi-intoleranssi oli itsearvioitu. Koejärjestely on esitetty kuvassa 7. Koehenkilöillä oli kolmen päivän pituinen maidoton jakso ennen ensimmäisten koemaitojen nauttimista ja seitsemän päivän maidoton jakso ennen toista koemaitoa. Koepäivinä 12 tunnin paaston jälkeen koehenkilöt nauttivat 300 ml koemaitoa, jonka jälkeen he nauttivat maidottoman aamiaisen. Oireet mitattiin 1, 3 ja 12 tunnin kuluttua maidon juomisesta. Laktoosin pilkkoutuminen mitattiin virtsaan erittyvän galaktoosin määrästä.

Arvioinnin kohteena olleista oireista vatsan kurina, ilmavaivat, turpoaminen ja mahakipu olivat lievempiä A2-maitoa nauttineilla kuin A1/A2-maitoa saaneilla 1, 3 ja 12 tunnin kuluttua. 1 ja 3 tunnin kuluttua kaikkien oireiden erot A1/A2- ja A2-maitojen välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Esim. ulostustiheyden mediaani A1/A2-ryhmässä oli kolmen tunnin kuluttua 2 ulostetta, kun A2-ryhmän mediaani (keskiluku) oli 0 ulostetta. Mielenkiintoinen tulos oli myös tavanomaisen maidon nauttimisen jälkeen mitattu alempi laktaasientsyymien aktiivisuus verrattuna A2-maidon jälkeen. A1/A2-typin maidon juomisen lopettaminen lievensi koettuja laktoosivaivoja, joten osa laktoosi-intoleranssin aiheuttamista oireista saattoi tutkijoiden mukaan johtua A1-typin maidon aiheuttamasta tulehduksesta, joka kroonisena heikentää suolinukkaa. Tutkijat ehdottivat myös, että syynä eroihin saattaisi olla A1-typin beetakaseiinin haitallinen vaikutus suolinukkaan, jossa laktoosia hajottava entsyymi sijaitsee.



Kuva 7. Koeasetelma He ym. (2017) tutkimuksessa kaaviona. A1/A2-maito = tavanomainen maito, joka sisältää sekä A1- että A2-typin beetakaseiineja (A1:A2 = n. 58 %:42 %); A2-maito = maito sisältää vain A2-typin beetakaseiiniä. Vaihtovuoroisessa (cross over) koeasetelmassa kaikki tutkittavat nauttivat kumpaakin testimaitoa, mutta heidät on satunnaistettu kahteen ryhmään, joissa testimaitojen järjestys on eri. Testijaksojen välissä on maidoton jakso.

Milan ym. (2020) tutkivat täysin laktoosi-intoleranttien, laktoosia hyvin sietävien ja laktoosia mutta ei maitoa sietävien aikuisten henkilöiden oireita erilaisten maitojen kerta-altistuksen seurauksena. Kokeissa käytettiin 750 ml laktoosia sisältävää tavanomaista maitoa (sisälsi A1-tyyppin ja A2-tyyppin beetakaseiineja), laktoositonta tavanomaista maitoa (sisälsi A1-tyyppin ja A2-tyyppin beetakaseiineja) sekä A2-maitoa, jossa oli laktoosia. Koehenkilöiden kokemat oireet kirjattiin ja hengityksen vedyn perusteella mitattiin laktoosin imeytymistä ruoansulatuskanavassa kolmen tunnin ajan testijuomien jälkeen. Tutkimus tehtiin satunnaistettuna kaksoissokkokeena.

Ne koehenkilöt, jotka eivät sietäneet maitoa, mutta eivät olleet laktoosi-intolerantteja, saivat kaikista koemaidoista yhtä hankalat oireet pian altistuksen jälkeen. Laktoosi-intoleranttien henkilöiden kirjaamista oireista pahoinvointi ja ulostamistiheys sekä hengitystestistä mitatun vedyn määrät olivat merkitsevästi pienemmät A2-maidon kuin tavanomaisen maidon nauttimisen jälkeen. Sen sijaan ilmavaivojen ja refluksin (mahalaukun happaman sisällön nouseminen ruokatorveen) määrät eivät olleet pienemmät A2-maidon jälkeen. Laktoosittoman tavallisen maidon aiheuttamat välittömät oireet olivat pienimmät.

Ramakrishnan ym. (2020) lähestyivät ongelmaa tutkimalla kerta-annoksena nautittujen A1-tyyppin ja A2-tyyppin beetakaseiinien eri pitoisuuksien vaikutuksia laktoosi-intoleranttien ihmisten vatsaoireisiin kuuden tunnin ajan maidon nauttimisesta. Satunnaistetussa kaksoissokkona ja vaihtovuoroisella koeasetelmalla tehdyssä tutkimuksessa laktoosin imeytymisongelmista kärsivät koehenkilöt saivat neljää erityyppistä maitoa: A2-maitoa, jerseyrotuisten lehmien maitoa (A1:A2 -suhde oli 25:75), tavanomaista maitoa (A1:A2-suhde oli 75:25) ja laktoositonta maitoa (A1:A2-suhde 60:40). Kaikissa laktoosia sisältävissä testimaidoissa oli sama määrä laktoosia (n. 4,5 g / 100 ml). Koehenkilöt nauttivat maitoja 8 tunnin paaston jälkeen tyhjän mahaan painonsa mukaisen määrän siten, että esimerkiksi 81 kg painava koehenkilö sai noin 900 ml maitoa. Henkilöiltä mitattiin kuuden tunnin ajan hengityksen vedyn määrää, joka kertoo imeytymättä jäävän laktoosin määrästä, ja lisäksi vatsakipua, turvotusta, ulostustiheyttä, ripulointia ja ilmavaivoja.

Tulos oli, että laktoositonta tavanomaista maitoa siedettiin parhaiten. A2-maidon laktoosia näytti jäävän tavanomaiseen maitoon verrattuna vähemmän ruoansulatuskanavan bakteerien hajotettavaksi, jolloin kaasua muodostui vähemmän. Selkein ero A2-maidon ja tavanomaisen maidon välillä oli alavatsakivuissa, joita laktoosia sisältävä tavanomainen maito aiheutti, mutta A2-maito ei aiheuttanut juuri enempää kuin laktoositonkaan. Myös kaikkia oireita kuvaava yhteisindeksi oli merkitsevästi pienempi A2-maidolla kuin tavanomaisella maidolla. Sekä Shengin ym. (2019), Milanin ym. (2020) että Ramakrishnanin ym. (2020) tutkimusten tulokset tukevat ajatusta, että osa laktoosi-intoleranssin aiheuttamista oireista voisi johtua A1-tyyppin maidon beetakasomorfiineista.

Laktoosi-intolerantit lapset. Sheng ym. (2019) testasivat satunnaistetussa kaksoissokkona tehdyssä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa viiden päivän ajan nautitun A2-maidon ja tavanomaisen maidon (sekä A1-tyyppin että A2-tyyppin beetakaseiinit) aiheuttamia oireita terveillä kiinalaisilla esikoululaisilla, joilla oli joko lievä tai keskivaikea laktoosi-intoleranssi. Havaittujen oireiden lisäksi arvioitiin ulosteen koostumusta ja mitattiin veren tulehdusmerkkiaineita sekä testattiin tiedollista (kognitiivista) suorituskykyä. Testimaitoja nautittiin 150 ml kerrallaan aterioiden yhteydessä kahdesti päivässä viiden päivän ajan. Testijaksojen välissä oli yhdeksän päivän maidoton jakso. Tulokset olivat samansuuntaisia kuin laktoosi-intoleranteilla aikuisilla (He ym. 2017). Esikoululaisilla oli A2-maitojakson aikana merkitsevästi lievempiä

mahasuolikanavan oireita, alempi ulostamistiheys ja kiinteämmät ulosteet kuin tavanomaisen maidon käyttöjakson aikana. Verinäytteissä oli A2-maitojakson lopussa merkitsevästi alempia tulehdusmerkkiainetasoja (IL-4, kokonais IgG ja IgG1, IgE) sekä korkeampi glutationin taso.



Kuva 8. Maito ja maitotuotteet ovat monipuolisia ravintoaineiden lähteitä. A2-maito voi tarjota vaihtoehdon niille kuluttajille, jotka kokevat saavansa oireita maidosta, mutta haluavat sisällyttää maitotuotteet ruokavalioonsa. Kuva: Olli Leino / Luken arkisto.

3.3. Neurologiset vaikutukset

Tässä kappaleessa esitellään neurologisten tutkimusten tuloksia beetakasomorfiinien vaikutuksista. **Yhteenvetona** voidaan todeta, että eläinkokeissa on saatu joitakin viitteitä beetakasomorfiinien aiheuttamasta käyttäytymisen muutoksista (De Noni ym. 2009, Küllenberg de Gaudry ym. 2022). Tällä hetkellä tutkimusnäyttö ei kuitenkaan riitä todistamaan, että A1-maidon beetakasomorfiineilla olisi haitallisia mielialoihin tai käyttäytymiseen liittyviä neurologisia vaikutuksia ihmisiin. Tutkimusnäytön perusteella ei myöskään voida todeta, ettei sellaisia voi jollakin väestön osalla ilmetä. Tutkimuksia luettaessa on syytä pitää mielessä mielialojen ja käyttäytymisen sekä kognition ero. Mieliala liittyy tunne-elämään, käyttäytyminen on vaste ärsykkeeseen ja kognitiivisissa testeissä taas mitataan tiedollisia kykyjä, kuten tiedonkäsittelyn nopeutta ja tarkkuutta.

A1-tyyppin beetakaseiinista vapautuvan bBCM7-peptidin (esitely kappaleessa 3.1.) pitkäaikaisvaikutusten arvioinnin yhtenä haasteena on, että maito- ja viljatuotteet ovat suurimmalla osalla väestöä osa jokapäiväistä ruokavaliota. Käytännössä tutkimuksiin on vaikea löytää ihmisiä, joilla ei olisi ruokavalioon liittyvää ongelmahistoriaa ja jotka eivät säännöllisesti saisi ravinnostaan gluteenia (gliadiinipeptidejä) ja kasomorfiineja. Tutkimuksia ihmisillä on toistaiseksi hyvin vähän ja lisää tutkimustietoa tarvitaan. Eläinmallikokeissa on esitetty näyttöä bBCM7:n pääsystä vereen ja edelleen veri-aivoesteen läpi keskushermostoon (Küllenberg de Gaudry ym. 2022), mutta suoria yhteyksiä neurologisiin oireisiin tai häiriötiloihin ei ole voitu todistaa. Seuraavassa tarkastellaan yksityiskohtaisemmin vuoden 2009 jälkeen ilmestyneitä tutkimuksia bBCM7-peptidin tai yleisemmin A1- ja A2-maitojen neurologista vaikutuksista.

Kätkytkuolema. Kätkytkuolemariskillä ja lehmänmaidon bBCM7-peptidillä on ehdotettu olevan yhteys muun muassa sillä perusteella, että lehmänmaidon bBCM7 on vahvempi opiaatti kuin äidinmaidon vastaava peptidi ja että sitä syntyyiä naudan A1-tyypin beetakaseiinia sisältävistä äidinmaitovastikkeista enemmän kuin ihmisen maidosta (Sun ym. 2003). Lisäksi opioidien käytön, uniapnean ja unihäiriöiden tiedetään liittyvän toisiinsa. Kätkytkuolemien syitä ei tiedetä, mutta erääksi mahdolliseksi syyksi arvellaan uniapneaa (Wasilewska ym., 2011). Toisaalta vauvoilla, jotka käyttävät äidinmaitovastikkeita, ei ole suurempi kätkytkuolemariski kuin äidinmaitoa saaneilla (Sun ym. 2003). Sittemmin Wasilewska ym. (2011) raportoivat, että puolalaisilla vauvoilla, joilla oli todettu henkeä uhkaavia uniapneakohtauksia, oli veressään noin kolme kertaa korkeampia pitoisuuksia bBCM7:ä kuin vauvoilla, joilla tällaisia kohtauksia ei ollut havaittu. Samojen uniapneavauvojen kasomorfiineja hajottavan DPP4-entsyymin pitoisuudet veressä olivat vain noin 60 % verrokkiryhmän vauvojen pitoisuuksista. Hieman aiemmin Kost ym. (2009) mittasivat äidinmaidonvastiketta juovien vauvojen veren bBCM7-määriä ja havaitsivat, että osa vauvoista hajotti bBCM7:n nopeasti ja osa hitaasti. Niillä vauvoilla, joilla bBCM7-tasot veressä pysyivät kauan korkeina, oli kohonnut riski psykomotorisen kehityksen viivästykselle. Kost ym. (2009) eivät selvittäneet, miksi osa vauvoista hajotti bBCM7:n hitaammin. Mahdollisesti kyse oli pienemmästä DPP4-entsyymin aktiivisuudesta (Woodford 2021).

Autismi. Jo yli kahden vuosikymmenen ajan on esitetty hypoteeseja bBCM7:n yhteydestä erilaisiin autismin kirjon kuuluviin häiriöihin (ASD, autism spectrum disorders), mutta selkeää näyttöä syy-seuraussuhteesta ei toistaiseksi ole saatu (De Noni ym. 2009). Hypoteesi kuitenkin elää sitkeästi, sillä opioidien tiedetään pahentavan autismin oireita. Jarmołowska ym. (2019) raportoivat, että ASD-lapsilla (86 henkilöä) oli veressään keskimäärin 60 % enemmän bBCM7:ää kuin terveillä verrokeilla (56 lasta). Myös veren DPP4-pitoisuus oli ASD-tytöillä noin 35 % ja pojilla noin 15 % korkeampi kuin terveillä verrokeilla, mutta verinäytteen DPP4-entsyymiaktiivisuus ei ollut suurempi. Jälleen havaittiin yhteys bBCM7:n määrien ja autismin välillä, mutta syy-seuraus-suhde (kausaliteetti) jäi avoimeksi.

Yksi mahdollinen selitys ASD:n ja beetakasomorfiinien väliseen yhteyteen liittyy niin sanottuun läpäisevän suolen -teoriaan (leaky gut). Sen mukaan ASD-oireista kärsivillä henkilöillä on usein diagnosoimattomia vatsa- ja suolisto-oireita (De Noni ym. 2009, Al Dera 2021). ASD-henkilöiden hoidossa on saatu kokemusperäistä tietoa, jonka mukaan gluteenin ja maidon poistaminen ruokavaliosta on lievittänyt jonkin verran ASD-oireita (Whiteley ym. 2010, Elder ym. 2015, Aranburu ym. 2021). Onkin mahdollista, että opioidiset gliadiini- ja beetakasomorfopeptidit vahvistavat mahasuolikanavan tulehdustilaa ja kipuja sekä vaikuttavat suoliston mikroflooraan. Tämä luonnollisesti pahentaisi ASD:lle tyypillisiä käytösoireita, kuten kiukku- puuskia, kirkumista ja aggressiota sekä heikentäisi keskittymistä tehtäviin. Yleisestikin väestöllä viljoista ja beetakaseiineista peräisin olevat opioidipeptidit saattavat hyvinkin olla elimistön ulkopuolelta peräisin olevia stressitekijöitä, jotka haittaavat muiden ravintoaineiden pilkkoutumista ja biosaataavuutta sekä omalta osaltaan saattavat lisätä mahasuolikanavan läpäisevyyttä ja tulehdusta (Whiteley 2010, Elder ym. 2015, Jarmołowska 2019, Aranburu ym. 2021).

Eläinkoemallit. Osman ym. (2021) tutkivat rotilla vaikuttaako emonmaidosta vieroittamisen jälkeen annetun lehmänmaidon beetakaseiinin tyyppi opioidireseptoreiden ilmentymiseen rotan aivojen kudoksissa sekä rotan käyttäytymiseen. Tutkimuksen taustalla olivat aiemmat havainnot siitä, että rotalla vieroittamisen siirtäminen normaalista 21 vuorokauden iästä viidellä vuorokaudella myöhemmäksi vaikuttaa aivojen opioidireseptorien alatyyppeihin ja että tämä

vaikutus ei riipu emokontaktin tai imemiskäyttämisen päättymisestä, vaan kaseiinien saannin loppumisajankohdasta (Goody & Kitchen 2001). Normaalin vieroituksen estäminen ja siirto viisi vuorokautta myöhemmäksi on näkynyt depressiivisenä passiivisuutena ja heikompänä sopeutumisenä stressitilanteeseen (Farshim ym. 2016). Osman ym. (2021) jakoivat juuri vieroitetut rotat ryhmiin, jotka joivat joko vettä, kaseiinipitoista maitojuomaa tai kaseiinitonta maitoa, jossa kaseiini korvattiin soijaproteiinilla. Stressikokeessa kaseiinia juoneet rotat käyttäytyivät passiivisemmin kuin muut, mikä yhdistetään huonompaan stressinsietoon. Jatkokokeessa vieroitettaville rotille juotettiin joko vettä, tavanomaista maitoa (sisälsi A1- ja A2-tyyppin beetakaseiinia) tai A2-maitoa. Nyt vain tavanomaista maitoa juoneilla oli stressikokeessa voimakkaampi stressivaste eli nämä rotat olivat passiivisempia. A2-maitoryhmä ei eronnut vettä juoneesta kontrolliryhmästä. Tutkimusryhmä päätteli, että beetakaseiinin muodolla on vaikutusta vieroitettujen rottien aivotoimintaan ja mielialoihin.

Mieliala ja kognitiivinen suorituskky. Koska eläimillä saaduista tuloksista ei voida suoraan vetää johtopäätöksiä A1- ja A2-tyyppin beetakaseiinin vaikutuksista ihmisten mielialoihin ja hyvinvointiin, käynnistivät Hockey ym. (2021) kroonisesta alakulosta kärsivillä naisilla kolmoisokkotutkimuksen A1- ja A2-tyyppin maitojen nauttimisen mahdollisista vaikutuksista psyykkiseen hyvinvointiin. Tutkimuksessa mitataan mm. tutkittavien masennusta, ahdistuneisuutta ja stressin ja alakulon tasoa, selviytymistä kognitiivisissa kokeissa, mahasuolikanavan oireita, immunologisia merkkiaineita, suoliston tulehdusta ja endoteelin eheyttä, hapettumisstressiä, aineenvaihdunnan merkkiaineita, kehon koostumusta, unen laatua, koettua hyvinvointia ja elämän hallintaa sekä laatua. Tutkimus jouduttiin keskeyttämään COVID-19-pandemian vuoksi siihen liittyvien lähikontaktien takia (Hockey ym. 2021) ja tutkimus on tarkoitus suorittaa loppuun, kun pandemiatilanne sen sallii.

Vaihtovuoroista koeasetelmaa käyttäneissä kaksoissokkotutkimuksissa A2-maitoa käyttäneet koehenkilöt ovat suoriutuneet kognitiivisissa testeissä paremmin kuin A1-maitoa nauttineet (Jianqin ym. 2016, Sheng ym. 2019). Kappaleessa 3.2.2 esitetyssä tutkimuksessa Sheng ym. (2019) testasivat viiden päivän ajan nautitun A2-maidon ja tavanomaisen maidon (sisälsi sekä A1-tyyppin että A2-tyyppin beetakaseiineja) aiheuttamia oireita terveille kiinalaisille esikoululaisille. Testimaitoja nautittiin 150 ml kerrallaan aterioiden yhteydessä kahdesti päivässä viiden päivän ajan. Testijaksojen välissä oli yhdeksän päivän maidoton jakso.

Testissä, jossa mitattiin informaationkäsittelykykyä (SCIT = Subtle Cognitive Impairment Test), esikoululaisten testitulokset olivat merkitsevästi paremmat A2-maitojakson jälkeen suorituksen tarkkuuden osalta verrattuna jaksoon, jossa nautittiin tavanomaista maitoa. Esikoululaisten keskittymiskyvyn paraneminen A2-maitojakson jälkeen liittyi todennäköisesti lasten kohentuneeseen hyvinvointiin vatsa- ja tulehdusoireiden ollessa pienempiä. Kappaleessa 3.2.2 esitetyssä tutkimuksessa Jianqin ym. (2016) vertasivat A2-maidon ja tavanomaisen A1/A2-maidon (A1:A2 suhde n. 40 %:60 %) saannin vaikutusta aikuisten vatsaoireisiin, suolen toimintaan, kognitiiviseen suorituskkyyn, tulehdusmerkkiaineisiin sekä ulosteen biomarkkereihin. Kontrolloidussa vaihtovuoroisessa kaksoissokkokokeessa oli 45 koehenkilöä, jotka kaikki ilmoittivat kokevansa lieviä vatsaoireita maidon nauttimisen jälkeen, 23 henkilöä olivat laktoosi-intolerantteja. Koeasetelma on esitetty kuvassa 6. A1/A2-maito hidasti kognitiivisessa testissä koehenkilöiden tiedon prosessointinopeutta ja tarkkuutta.

3.4. Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabeteksessa insuliinia tuottavat haiman beetasolut ovat tuhoutuneet, jolloin elintoiminnoille välttämätöntä insuliinia ei erity. Tyypin 1 diabeteksen riskiin ihmisillä vaikuttavat monet eri tekijät. Myös maidon A1-tyypin beetakaseiineja on esitetty yhdeksi joko riskiä kasvattavaksi tai tautiin johtavan prosessin laukaisevaksi tekijäksi. Toistaiseksi kuitenkin syy-seuraus-suhdetta tai tilastollista yhteyttä ei ole osoitettu ihmisillä. **Yhteenvetona** voidaan todeta, ettei EFSA:n raportissa (De Noni ym. 2009) käsitellyissä ja sen jälkeen julkaistuissa meidän tietoomme tulleissa tutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä siitä, että A1-tyypin beetakaseiinit lisäävät tyypin 1 diabeteksen riskiä. Seuraavassa esittelemme tarkemmin näiden tutkimusten tuloksia.

Mahdollinen yhteys on kiinnostanut tutkijoita esimerkiksi tyypin 1 diabeteksen ja lehmien A1-tyypin esiintymisalueiden sekä maitotuotteiden käyttöhistorian yhteyden perusteella, mutta syy-seuraus-suhde on jäänyt näyttämättä (Merriman 2009, De Noni ym. 2009, Chia 2017). On esitetty, että A1-tyypin beetakasomorfiinit muita tulehdusreaktioita vahvistaessaan voimistaisivat elimistössä myös haitallisia autoimmunireaktioita tai jopa autoimmunitietin syntymistä haiman beetasoluja vastaan ja näin ne toimisivat ikään kuin vahvistajina autoimmunireaktioissa. Eläinkokeiden tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia eikä niistä ole kertynyt kunnollista näyttöä (De Noni ym. 2009).

Peptidin bBCM7 vaikutuksia diabetekseen tutkittiin kolmessa rottakokeessa, joissa rotille oli aiheutettu tyypin 1 diabetes vaurioittamalla haiman beetasoluja kemiallisesti. Näissä tutkimuksissa bBCM7:ä annosteltiin suun kautta joko 15 päivän ajan (Yin ym. 2010 ja Yin ym. 2012) tai 30 päivän ajan (Han ym. 2013). Peptidi bBCM7 korjasi osittain joitain diabetekseen liittyviä fysiologisia muuttujia. Näitä olivat muun muassa painon lasku, veren antioksidanttitasot ja sokeriaineenvaihduntaa säätelevän hormonin, glukagonin, tasot sekä maksan ja sydänlihaksen glykogeenin määrä (glykogeeni toimii elimistön hiilihydraattivarastona) (Yin ym. 2010). Lisäksi bBCM7 korjasi muita mitattuja muuttujia, kuten haiman tulehdusta kuvaavien merkkiaineiden määrää ja haimakudoksen antioksidanttistatusta (Yin ym. 2012) ja sydänlihaksen antioksidanttistatusta (Han ym. 2013). Onkin merkillepantavaa, että näissä rottien tyypin 1 diabetesmalleissa saatiin haimakudoksen ja sydänkudoksen tulehduksen ja antioksidanttien osalta erisuuntaisia, korjaavia, tuloksia kuin monissa muissa tutkimuksissa mahasuolikanavan kudoksista, joissa A1-tyypin beetakaseiinin (peptidin bBCM7 lähde) on raportoitu aiheuttavan vaihtelevan asteista tulehdusta ja lisäävän DPP4-entsyymien tuotantoa, joka saattaa olla sokeriaineenvaihdunnan kannalta ongelmallista (vrt. sivu 18). Pitää kuitenkin huomioida, että näissä tutkimuksissa (Han ym. 2013, Yin ym. 2010 ja Yin ym. 2012) rotille syötettiin puhdasta bBCM7-peptidiä eikä verrokkina ollut A2-tyypin beetakaseiinia.

Hiljattain rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu viitteitä siitä, että A1- tai A2-tyypin beetakaseiinien pilkkoutumistuotteet edistäisivät tyypin 1 diabeteksen kehittymistä (Thakur ym. 2020). Tutkimuksen heikkous oli, ettei näistä valmisteista varmistettu, että niissä oli ehjiä bBCM7-peptidejä tai muita beetakasomorfiineja pilkkomisen ja kuumakäsittelyn (85 °C) jälkeen. Tulos on kuitenkin yhtäpitävä niiden ihmisillä tehtyjen tutkimusten kanssa, joissa tavanomaisen tai kaseiinien suhteen pilkotun äidinmaidonvastikkeen ei havaittu suurentavan tyypin 1 diabetesriskiä (Knip ym. 2018).

Toisaalta Chia ym. (2018) havaitsivat tutkimuksessaan, että A1-tyypin beetakaseiini saattaa vaikuttaa sokeritasapainoon ja edistää tyypin 1 diabeteksen kehittymistä hiirillä, mutta ero tuli

tilastollisesti merkitseväksi vasta 3–4 hiirisukupolven päästä. Tutkimuksessa käytettiin patogeenivapaita hiiriä, joille perinnöllisistä syistä kehittyi viiden kuukauden ikään mennessä tyyppin 1 diabetes (naaraista 90–100 %:lle ja uroksista 40–60 %:lle). Vaikka ympäristöolosuhteet, patogeenit ja ruokavalio vaikuttavatkin näiden urosten todennäköisyyteen sairastua, tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia ei voi pitää näyttönä muusta kuin siitä, että tulehdus ja/tai opioidipeptidit voivat saada aikaan niillä epigeneettisiä muutoksia (raskauden aikana emosta poikaseen välittyvä vaikutus, joka muokkaa poikasen myöhempää geenitoimintaa).

Tämänhetkinen tutkimustieto ei puolla johtopäätöstä, että A1-tyypin beetakaseiinit altistaisivat tyyppin 1 diabetekselle. Esimerkiksi TEDDY-tutkimuksessa ovat taudinsyiden ja seuraussuhteiden aiheuttajaksi osoittautuneet sairastetut virustaudit ja erityisesti pitkittyneet enterovirusinfektiot, kuten adenovirus c- ja coxsackie B-infektiot (Uusitalo ym. 2018). Tutkimuksessa ei erityisesti ole kuitenkaan tarkasteltu A1-tyypin ja A2-tyypin maidon vaikutusta vaan eri ympäristötekijöiden vaikutusta. TEDDY on kansainvälinen tutkimusprojekti, jossa tutkitaan erilaisten ympäristötekijöiden osuutta tyyppin 1 diabeteksen kehittymisessä lapsilla, myös Suomessa.

Lukuisista tyyppin 1 diabetekselle altistavista tekijöistä lapsilla todennäköisimpinä pidetään nykyisin edellä mainittujen virustautien lisäksi erityisesti korkeaa syntymäpainoa ja myöhempää ylipainoa. Mahdollisesti haitallisia altistavia tekijöitä voivat olla myös antibioottikuurit ja gluteenit. Suojaavina tekijöinä suurella todennäköisyydellä on hyvä suoliston mikrobikanta. Mahdollisesti suojaavia tekijöitä ovat lapsuuden rintaruokinta ja ravinnon probioottibakteerit, omega-3 rasvahapot ja D-vitamiini. (Quinn ym. 2021.)

Maidon A1- ja A2-tyypin kaseiinit ja terveys

Eläinmalleilla saadut tulokset osoittavat, että A1-tyypin beetakaseiini aiheuttaa vaihtelevan asteista tulehdusta mahasuolikanavassa ja vaikutuksia voi ilmetä myös muualla elimistössä. Tulehdukset ovat yleensä lieviä.

Ihmisellä tehtyjen tutkimusten tuloksia:

- Sekä maidosta oireita saavilla että laktoosi-intoleranteilla ihmisillä A2-maito on aiheuttanut vähemmän koettuja suolistovaivoja ja tulehdusoireita kuin A1-tyypin kaseiineja sisältävät maidot
- Tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että A1-tyypin maidon kaseiinit lisäävät sydän- ja verisuonitautien, syöpien tai tyyppin 1 diabeteksen riskiä
- Myöskään haitallisia neurologisia vaikutuksia ei ole tähän mennessä todistettu
- A2-tyypin beetakaseiinien käytöllä on tutkimuksissa todettu suotuisia vaikutuksia koehenkilöiden tiedolliseen suorituskykyyn verrattuna A1-tyypin beetakaseiiniin, mutta tutkimuksia aiheesta on hyvin vähän
- Tutkimusten haasteena on, että maito- ja viljatuotteet ovat suurimmalla osalla länsimaiden aikuisväestöä osa jokapäiväistä ruokavaliota ja ne ovat vaikuttaneet ihmisten yksilöllisessä ravintohistoriassa jo ennen tutkimuksia
 - Myös viljojen proteiinit voivat tuottaa ns. opioidipeptideitä, joilla voi olla samoja vaikutuksia kuin lehmän maidon beetakasomorfiini-7-peptidillä (bBCM7)

3.5. Muut sairaudet

3.5.1. Valtimotauti

Verisuonten seinämien krooninen tulehdus aiheuttaa valtimotautia. Tulehdusta hillitsevät ravinnon ainesosat katsotaan verisuonten kannalta terveellisiksi ja tulehdusta aiheuttavat riskitekijöiksi. Tästä syystä on esitetty hypoteesi, että A1-tyyppin beetakaseiinin nauttiminen voisi kasvattaa valtimotaudin riskiä. Yhteenvedon voidaan todeta, ettei EFSA:n raportissa (De Noni ym. 2009) käsitellyissä ja sen jälkeen julkaistuissa meidän tietoomme tulleissa tutkimuksissa ole löydetty riittävää näyttöä siitä, että A1-kaseiinia sisältävien maitotuotteiden käyttö lisäisi valtimotaudin indikaattoreita tai muita riskitekijöitä (Venn ym. 2006, Chin-Dusting ym. 2006, UI Haq ym. 2014b, Woodford 2021, Küllengerg de Gaudry ym. 2019).

Runsaasti maitotuotteita käyttävissä länsimaissa valtimotautia on enemmän kuin vähän lehmänmaitoa käyttävissä kehittyvissä maissa, mutta yhteys selittyy pikemminkin länsimaiden liikkumattoman elämäntavan, ylipainoisemman väestön ja länsimaisen ruokavalion kokonaisuuden kautta. Koe-eläintutkimukset eivät toistaiseksi tue valtimotaudin ja A1-tyyppin beetakaseiinin käytön yhteyttä. Yhdessä kaneilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kuuden viikon ajan A1-tyyppin beetakaseiinia saaneilla kaneilla annosvasteen mukaisesti kohonneita LDL-kolesterolitasoja ja lisääntyneitä aortan kolesterolikertymän määriä verrattuna A2-tyyppin beetakaseiinia nauttineisiin (De Noni ym. 2009, Tailford ym. 2003). Kanimallin sopivuutta tämän kaltaiseen tutkimukseen on tutkijapiireissä kritisoitu. Rottamallin katsotaan soveltuvan paremmin ihmisen mallintamiseen. Tuoreessa tutkimuksessa, joka tehtiin käyttäen tyyppin 1 diabeteksen rottamallia, A1-maitoa juoneilla rotilla oli n. 25 % korkeampi kokonaiskolesteroli ja 60 % korkeampi LDL-kolesteroli kuin A2-maitoryhmässä (Thakur ym. 2020).

3.5.2. Syövät

Tietojemme mukaan beetakasomorfiinipeptidien vaikutuksista syöpäsolujen kasvuun on julkaistu hyvin vähän. Kampa ym. (1997) tekivät kolmella ihmisen eturauhassyövän solulinjalla solumallitutkimuksen, jossa beetakasomorfiini ja beetakasomorfiini 1–5 estivät syöpäsolujen kasvua. Mori ym. (2021) tutkivat sekä solu- että hiirimallissa bBCM7-peptidin vaikutuksia kokeellisessa suolistosyöpämallissa. Hiirimallissa bBCM7 vähensi epänormaaleja solumuutoksia ja adenokarsinoomapesäkkeiden eli kasvainten määriä ja niiden kasvua suolen seinämissä sekä etäpesäkkeiden ilmaantumista maksaan. Soluviljelmissä tehtyjen in vitro-koeputkikokeiden ja hiirillä tehtyjen kokeiden tulosten fysiologinen merkitys elävässä ihmisessä tai eläimessä on toistaiseksi epäselvä.

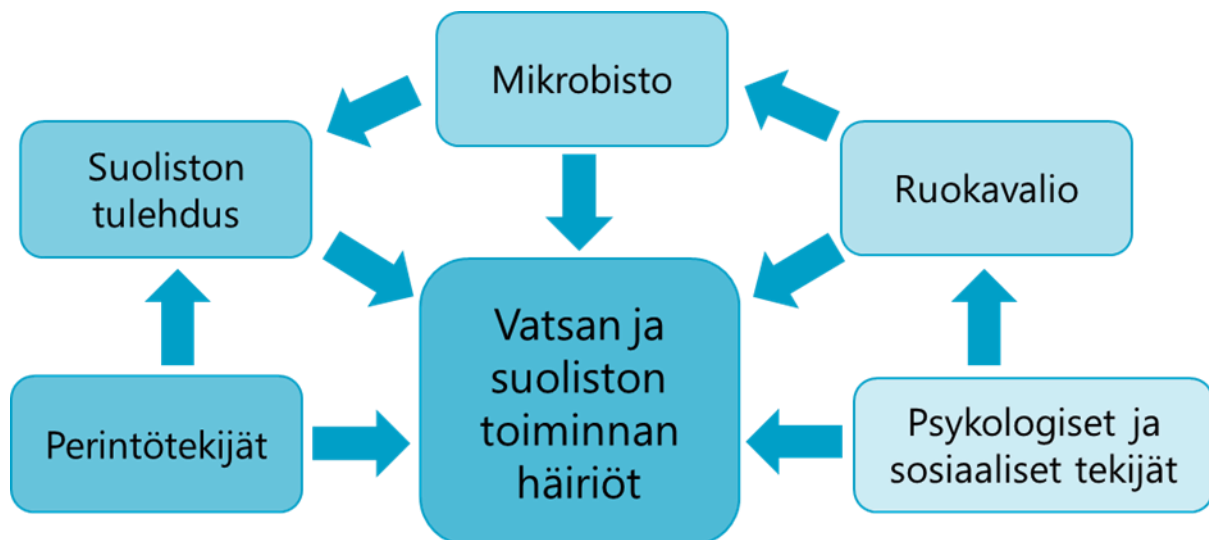
3.5.3. Astma

Yadav ym. (2020) tutkivat hiirillä, miten A1- ja A2-tyyppin maitojen juominen 30 viikon ajan (10 ml/kg/vrk) vaikutti hiirten keuhkojen ja veren immunologisiin markkereihin sekä astmarekkyteen. Tässä tutkimuksessa A1-tyyppin maitoja saaneilla hiirillä oli testissä voimakkaammat astmareaktiot ja merkkiaineiden perusteella voimakkaampi tulehdus sekä veressä että keuhkoissa kuin A2-ryhmässä. Hiirillä havaitut kohonneet interleukiinin (IL4) ja immunoglobuliinin (IgE) pitoisuudet ja Th2-tyyppin puolustusreaktiomalli vastaavat läheisesti allergisen astman ilmenemistä.

4. Johtopäätökset terveysvaikutuksista

Tähänastinen tutkimusnäyttö ei viittaa siihen, että A1-tyyppin kaseiinit ruokavaliossa lisäävät sydän- ja verisuonitautien, syöpien tai tyyppin 1 diabeteksen riskiä. Autismin riskin kasvuun, mielialoihin tai käyttäytymiseen liittyviä haitallisia neurologisia vaikutuksia ihmisiin ei ole myöskään todistettu, mutta niiden mahdollisuutta ei voi julkaistujen tutkimusten perusteella sulkea täysin poiskaan. Kognitiivisissa testeissä A2-tyyppin beetakaseiinien käytön jälkeen koehenkilöt ovat saaneet nopeudessa ja tarkkuudessa parempia tuloksia kuin A1-tyyppin beetakaseiinien käytön jälkeen, mutta näitä tutkimuksia on vain muutama. Beetakasomorfiinien, kuten bBCM7, pitkäaikaisvaikutusten arvioinnin yhtenä merkittävänä haasteena on, että maito- ja viljatuotteet ovat suurimmalla osalla länsimaiden aikuisväestöä osa jokapäiväistä ruokavaliota.

Koska ihmisten suolisto-oireet voivat johtua hyvin monenlaisista asioista ja niiden yhteisvaikutuksista (Kuva 9) ja ihmisten ruokavalio on aina kokonaisuus, voikin äkkiseltään vaikuttaa aika pitkälle viedyltä johtopäätökseltä, että vaivat voisivat johtua yhden ruoka-aineen yhden proteiinin yhden aminohapon muuttumisesta. Tutkimusnäyttöä kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin siitä, että tavanomaisesta ns. kaupan maidosta oireita saavilla sekä laktoosi-intoleranteilla henkilöillä pelkästään A2-tyyppin beetakaseiineja sisältävät maidot ovat aiheuttaneet vähemmän koettuja ja mitattuja suolistovaivoja sekä tulehdusoireita kuin A1- tyyppin beetakaseiineja sisältävät maidot. A1-tyyppin beetakaseiinit ja bBCM7 ovat siis tekijöitä, jotka näyttäisivät aiheuttavan ainakin osan ihmisten maidosta saamista vatsavaivoista.



Kuva 9. Suoliston toiminnan häiriöiden fysiologinen tausta ihmisillä riippuu hyvin monien eri tekijöiden yhteisvaikutuksista. Kuva suomennettu ja editoitu julkaisusta Pensabene ym. (2018), <https://doi.org/10.3390/nu10111716>.

Tästä syystä olisi perusteltua saada tarjolle Suomessakin sellaisia maitotuotteita, jotka sisältävät vain A2-tyyppin beetakaseiineja, niille kuluttajille, jotka kokevat saavansa suolisto-oireita nyt saatavilla olevista maitotuotteista, mutta haluavat sisällyttää maitotuotteet ruokavalioonsa. Hapanmaitotuotteiden katsotaan olevan yleensä terveellisiä (Savaiano & Hutkins 2021). Etenkin ikääntyneillä ihmisillä vähärasvaisten maitotuotteiden riittävä käyttö olisi eduksi sekä lihaskadon (Blair ym. 2020) että osteoporoosin (Rizzoli 2022) kehittymisen

estämiseksi. Markkinoilla oleva A2-maito tarjoaisi vaihtoehdon nyt maidosta oireita saaville kuluttajille ja A2-maitotuotteille voisi muodostua oma uskollinen käyttäjäkuntansa.

Johtopäätökset

Maidon A1- ja A2-typin beetakaseiinien tutkimus on uusi, mutta vielä suhteellisen vähän tutkittu ala. Tehdyt tutkimukset ihmisellä vahvistavat, että A1-typin beetakaseiineilla on yhteyksiä suolisto-oireisiin, mutta niissä ei ole todettu syy-yhteyksiä kroonisten sairauksien, esimerkiksi 1 tyypin diabeteksen, kanssa. Tutkimusten tulosten perusteella vatsaoireiset voivat hyötyä A2-maidosta, mutta asiasta tarvitaan vielä lisää tutkimusta.

Ihmisten suolisto-oireet voivat johtua hyvin monenlaisista asioista ja niiden yhteisvaikutuksista. Kun henkilö kokee tavanomaisen, ns. kaupan maidon, aiheuttavan suolisto-ongelmia, kyse saattaa olla A1-typin beetakaseiinin aiheuttamista oireista. Aiheuttajan tunnistaminen ei ole kuitenkaan helppoa. Jos oireet korjautuvat tavallisella raakamaidolla, voi olla kysymys esimerkiksi maidon käsittelyyn liittyvistä tekijöistä. Jos oireet korjautuvat A2-maidolla, vaivat voivat johtua herkkyydestä A1-maidon beetakaseiinista pilkkoutuvalle peptidille beetakasomorfiini-7 (bBCM7).

Vaihtoehtojen lisäämiseksi olisi perusteltua saada tarjolle A2-typin maitoa ja maitotuotteita kuluttajille, joilla A1-typin beetakaseiini aiheuttaa oireita ja jotka haluavat sisällyttää maitotuotteet niiden tarjoamien ravitsemuksellisten etujen takia ruokavalioonsa.

Viitteet

- Al Dera, H., Alrafaei, B., Al Tamimi, M.I., Alfawaz, H.A., Bhat, R.S., Soliman, D.A., Abuaish, S. & El-Ansary, A. 2021. Leaky gut biomarkers in casein- and gluten-rich diet fed rat model of autism. *Translational Neuroscience* 12: 601–610. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0207>
- Aranburu, E., Matias, S., Simón, E., Larretxi, I., Martínez, O., Bustamante, M.Á., Fernández-Gil, M.D.P. & Miranda, J. 2021. Gluten and FODMAPs Relationship with Mental Disorders: Systematic Review. *Nutrients* 13: 1894. <https://doi.org/10.3390/nu13061894>
- Asledottir, T., Le, T.T., Poulsen, N.A., Devold, T.G., Larsen, L.B. & Vegarud, G.E. 2018. Release of β -casomorphin-7 from bovine milk of different β -casein variants after ex vivo gastrointestinal digestion. *International Dairy Journal* 81: 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2017.12.014>
- Barnett, M.P.G., McNabb, W.C., Roy, N.C., Woodford, K.B. & Clarke, A.J. 2014. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 65: 720–727. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.898260>
- Blair, M., Kellow, N.J., Dordevic, A.L., Evans, S., Caissutti, J. & McCaffrey, T.A. 2020. Health benefits of whey or colostrum supplementation in adults ≥ 35 years: a systematic review. *Nutrients* 12: 299. <https://doi.org/10.3390/nu12020299>
- Brantl, V., Teschemacher, H., Henschen, A. & Lottspeich, F. 1979. Novel opioid peptides derived from casein (β -casomorphins). I. Isolation from bovine casein peptone. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 360: 1211–1224. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1979.360.2.1211>
- Brooke-Taylor, S., Dwyer, K., Woodford, K. & Kost, N. 2017. Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2 β -casein. *Advances in Nutrition* 8: 739–748. <https://doi.org/10.3945/an.116.013953>
- Caroli, A.M., Savino, S., Bulgari, O. & Monti, E. 2016. Detecting β -casein variation in bovine milk. *Molecules* 21: 141. <https://doi.org/10.3390/molecules21020141>
- Chia, J.S., McRae, J.L., Enjapoori, A.K., Lefèvre, C.M., Kukuljan, S., & Dwyer, K.M. 2018. Dietary cows' milk protein A1 beta-casein increases the incidence of T1D in NOD mice. *Nutrients* 10: 1291.
- Chia, J., McRae, J.L., Kukuljan, S., Woodford, K., Elliott, R.B., Swinburn, B. & Dwyer, K.M. 2017. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutrition & Diabetes* 7: e274. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.16>
- Chin-Dusting, J., Shennan, J., Jones, E., Williams, C., Kingwell, B. & Dart, A. 2006. Effect of dietary supplementation with β -casein A1 or A2 on markers of disease development in individuals at high risk of cardiovascular disease. *British Journal of Nutrition* 95: 136–144. <https://doi.org/10.1079/BJN20051599>

- Crowley, E.T., Williams, L.T., Roberts, T.K., Dunstan, R.H. & Jones, P.D. 2013. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial. *Nutrients* 5: 253–266.
<https://doi.org/10.3390/nu5010253>
- Deth, R., Clarke, A., Ni, J. & Trivedi, M. 2016. 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* 15: 1–6.
<https://doi.org/10.1186/s12937-016-0201-x>
- De Noni, I. ym. 2009. Scientific Report of EFSA. Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides. *EFSA Scientific Report* 231: 1–107.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.231r>
- Elder, J.H., Kreider, C.M., Schaefer, N.M. & de Laosa, M.B. 2015. A review of gluten-and casein-free diets for treatment of autism: 2005–2015. *Nutrition and Dietary Supplements* 7: 87–101. <https://doi.org/10.2147/NDS.S74718>
- Eskin, N.A.M. & Goff, H.D. 2013. Milk. In: Eskin N.M. & Shahidi F. (eds.). *Biochemistry of Foods*, 3. painos. San Diego, CA, USA: Academic Press 2013. p. 187–214.
<https://ebin.pub/qdownload/biochemistry-of-foods-3rdnbsped-9780122423529-0122423526.html>
- Farshim, P., Walton, G., Chakrabarti, B., Givens, I., Saddy, D., Kitchen, I., Swann, J.R. & Bailey, A. 2016. Maternal weaning modulates emotional behavior and regulates the gut-brain axis. *Scientific Reports* 6: 21958. <https://doi.org/10.1038/srep21958>
- Goody, R.J. & Kitchen, I. 2001. Influence of maternal milk on functional activation of delta-opioid receptors in postnatal rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 296: 744–8.
- Guantario, B., Giribaldi, M., Devirgiliis, C., Finamore, A., Colombino, E., Capucchio, M.T., Evangelista, R., Motta, V., Zinno, P., Cirrincione, S., Antoniazzi, S., Cavallarin, L. & Roselli, M. 2020. A comprehensive evaluation of the impact of bovine milk containing different beta-casein profiles on gut health of ageing mice. *Nutrients* 12: 2147.
<https://doi.org/10.3390/nu12072147>
- Han, D.N., Zhang, D.H., Wang, L.P. & Zhang, Y.S. 2013. Protective effect of β -casomorphin-7 on cardiomyopathy of streptozotocin-induced diabetic rats via inhibition of hyperglycemia and oxidative stress. *Peptides* 44: 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.028>
- Ul-Haq, M.R., Kapila, R., Sharma, R., Saliganti, V. & Kapila, S. 2014a. Comparative evaluation of cow β -casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *European Journal of Nutrition* 53: 1039–1049.
<https://doi.org/10.1007/s00394-013-0606-7>
- Ul-Haq, M.R., Kapila, R. & Saliganti, V. 2014b. Consumption of β -casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway. *Journal of Functional Foods* 8: 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.03.018>

- He, M., Sun, J., Jiang, Z.Q. & Yang, Y.X. 2017. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutrition Journal* 16: 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>
- Ho, S., Woodford, K., Kukuljan, S. & Pal, S. 2014. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition* 68: 994–1000. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.127>
- Hockey, M., Aslam, H., Berk, M., Pasco, J.A., Ruusunen, A., Mohebbi, M., Macpherson, H., Chatterton, M.L., Marx, W., O'Neil, A., Rocks, T., McGuinness, A.J., Young, L.M. & Jacka, F.N. 2021. The Moo'D Study: protocol for a randomised controlled trial of A2 beta-casein only versus conventional dairy products in women with low mood. *Trials* 22: 899. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05812-6>
- Hohmann, L.G., Yin, T., Schweizer, H., Giambra, I.J., König, S. & Scholz, A.M. 2021. Comparative effects of milk containing A1 versus A2 β -casein on health, growth and β -casomorphin-7 level in plasma of neonatal dairy calves. *Animals* 11: 55. <https://doi.org/10.3390/ani11010055>
- Jarmołowska, B., Bukało, M., Fiedorowicz, E., Cieślińska, A., Kordulewska, N.K., Moszyńska, M., Świętecki, A. & Kostyra, E. 2019. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients* 11: 87. <https://doi.org/10.3390/nu11010087>
- Jianqin, S., Leiming, X., Lu, X., Yelland, G.W., Ni, J. & Clarke, A.J. 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* 15: 35. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0147-z>
- Kaltio, M.J. 1958. 60 vuotta suomenkarjan jalostusta. Suomen karjatalousyhdistys r.y.
- Kamiński S., Cieślińska A. & Kostyra E. (2007). Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *Journal of Applied Genetics* 48: 189–198. <https://doi.org/10.1007/BF03195213>
- Kamiński, S., Kostyra, E., Cieślińska, A. & Fiedorowicz, E. 2011. Consumption of bovine β -casein variants (A1 or A2) does not affect basic hematological and biochemical indices. *Milchwissenschaft* 67: 238–241.
- Kampa, M., Bakogeorgou, E., Hatzoglou, A., Damianaki, A., Martin, P.M. & Castanas, E. 1997. Opioid alkaloids and casomorphin peptides decrease the proliferation of prostatic cancer cell lines (LNCaP, PC3 and DU145) through a partial interaction with opioid receptors. *European Journal of Pharmacology* 335: 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174888>
- Kantanen, J. 1999. Genetic diversity of domestic cattle (*Bos taurus*) in North Europe. Väitöskirja, Joensuun yliopiston luonnontieteellisiä julkaisuja.

- Kantanen, J. 2009. Lapinlehmän historia on sarja täpäriä pelastumisia. *Eläingeenivarat* 1/2009: 12–13.
- Kantanen, J., Olsaker, I., Holm, L.-E., Lien, S., Vilkki, J., Brusgaard, K., Eythorsdottir, E., Danell, B. & Adalsteinsson, S. 2000. Genetic diversity and population structure of 20 north European cattle breeds. *Journal of Heredity* 9: 446–457.
- Karja, M. & Lilja, T. (toim.) 2007. Alkuperäisrotujen säilyttämisen taloudelliset, sosiaaliset ja kulttuuriset lähtökohdat. *Maa- ja elintarviketalous* 106, MTT: 1–311.
- Kirk, B., Mitchell, J., Jackson, M., Amirabdollahian, F., Alizadehkhayat, O. & Clifford, T. 2017. A2 milk enhances dynamic muscle function following repeated sprint exercise, a possible ergogenic aid for A1-protein intolerant athletes?. *Nutrients* 9: 94. <https://doi.org/10.3390/nu9020094>
- Knip, M. ym. Writing Group for the TRIGR Study Group 2018. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: the TRIGR randomized clinical trial. *JAMA* 319: 38–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
- Kost, N.V., Sokolov, O.Y., Kurasova, O.B., Dmitriev, A.D., Tarakanova, J.N., Gabaeva, M.V., Zolotarev, Y.A., Dadayan, A.K., Grachev, S.A., Korneeva, E.V., Mikheeva, I.G. & Zozulya, A.A. 2009. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides* 30: 1854–1860. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.025>
- Kruk, J., Aboul-Enein, H.Y., Kładna, A. & Bowser, J.E. 2019. Oxidative stress in biological systems and its relation with pathophysiological functions: the effect of physical activity on cellular redox homeostasis. *Free Radical Research* 53: 497–521. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1612059>
- Küllenberg de Gaudry, D., Lohner, S., Schmucker, C., Kapp, P., Motschall, E., Hörrlein, S., Röger, C. & Meerpohl, J.J. 2019. Milk A1 β -casein and health-related outcomes in humans: a systematic review. *Nutrition reviews* 77: 278–306. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy063>
- Küllenberg de Gaudry, D., Lohner, S., Bischoff, K., Schmucker, C., Hoerrlein, S., Roeger, C., Schwingshackl, L. & Meerpohl, J.J. 2022. A1- and A2 beta-casein on health-related outcomes: a scoping review of animal studies. *European Journal of Nutrition* 61: 1–21. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02551-x>
- Lien, S., Kantanen, J., Olsaker, I., Holm, L.-E., Eythorsdottir, E., Sandberg, K., Dalsgard, B. & Adalsteinsson, S. 1999. Comparison of milk protein allele frequencies in Nordic cattle breeds. *Animal Genetics* 30: 85–91. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2052.1999.00434.x>
- Lilius, E.M. & Marnila, P. 1992. Photon emission of phagocytes in relation to stress and disease. *Experientia* 48: 1082–1091. <https://doi.org/10.1007/BF01947995>
- Lönngren, T. 2011. Suomalaisten maatiaisnautarotujen maidon koostumus- ja juoksettumiso-minaisuudet. Pro gradu -työ, Helsingin yliopisto, Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos, ISSN 0355-1180.

- Lu, Y., Wiltshire, H.D., Baker, J.S. & Wang, Q. 2021. Effects of high intensity exercise on oxidative stress and antioxidant status in untrained humans: a systematic review. *Biology* 10: 1272. <https://doi.org/10.3390/biology10121272>
- Mahe, S., Tome, D., Dumontier, A.M. & Desjeux, J.F. 1989. Absorption of intact β -casomorphins (β -CM) in rabbit ileum in vitro. *Reproduction Nutrition Development* 29: 725–733. <https://doi.org/10.1051/rnd:19890611>
- Mencarini, I.R., Woodford, K.B. & Old, K.M. 2013. Comparing herd selection strategies for A2 beta-casein. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* 73: 149–154.
- Merriman T. R. 2009. Type 1 diabetes, the A1 milk hypothesis and vitamin D deficiency. *Diabetes Research and Clinical Practice* 83: 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.010>
- Milan, A.M., Shrestha, A., Karlström, H.J., Martinsson, J.A, Nilsson, N.J. Perry, J.K., Day, L., Barnett, M.P.G. & Cameron-Smith, D. 2020. Comparison of the impact of bovine milk β -casein variants on digestive comfort in females self-reporting dairy intolerance: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 111: 149–160. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz279>
- Mori, S., Fujiwara-Tani, R., Kishi, S., Sasaki, T., Ohmori, H., Goto, K., Nakashima, C., Nishiguchi, Y., Kawahara, I., Luo, Y. & Kuniyasu, H. 2021. Enhancement of anti-tumoral immunity by β -casomorphin-7 inhibits cancer development and metastasis of colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 22: 8232. <https://doi.org/10.3390/ijms22158232>
- Ng-Kwai-Hang K.F. & Grosclaude F. 2002. Genetic polymorphism of milk proteins. In: Fox P.F., McSweeney P.L.H. (eds.). *Advanced Dairy Chemistry: Volume 1: Proteins, Parts A & B*. Kluwer Academic/Plenum Publishers; New York, NY, USA: 2002. pp. 739–816.
- Osman, A., Zuffa, S., Walton, G., Fagbodun, E., Zanos, P., Georgiou, P., Kitchen, I., Swann, J. & Bailey, A. 2021. Post-weaning A1/A2 β -casein milk intake modulates depressive-like behavior, brain μ -opioid receptors, and the metabolome of rats. *iScience* 24: 103048. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103048>
- Pal, S., Woodford, K., Kukuljan, S. & Ho, S. 2015. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients* 7: 7285–7297. <https://doi.org/10.3390/nu7095339>
- Pensabene, L., Salvatore, S., D'Auria, E., Parisi, F., Concolino, D., Borrelli, O., Thapar, N., Staiano, A., Vandenplas, Y., & Saps, M. 2018. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients* 10: 1716. <https://doi.org/10.3390/nu10111716>
- Pokharel, K., Weldenegodguad, M., Popov, R., Honkatukia, M., Huuki, H., Lindeberg, H., Peippo, J., Reilas, T., Zarovnyaev, S. & Kantanen, J. 2019. Whole blood transcriptome analysis reveals footprints of cattle adaptation to sub-arctic conditions. *Animal Genetics* 50: 217–227. <https://doi.org/10.1111/age.12783>

- Quinn, L.M., Wong, F.S. & Narendran, P. 2021. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Frontiers in Immunology* 12: 737964. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737964>
- Ramakrishnan, M., Eaton, T.K., Sermet, O.M. & Savaiano, D.A. 2020. Milk containing A2 β -casein only, as a single meal, causes fewer symptoms of lactose intolerance than milk containing A1 and A2 β -caseins in subjects with lactose maldigestion and intolerance: a randomized, double-blind, crossover trial. *Nutrients* 12: 3855. <https://doi.org/10.3390/nu12123855>
- Rizzoli R. 2022. Dairy products and bone health. *Aging Clinical and Experimental Research* 34: 9–24. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01970-4>
- Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y. & Itoh, T. 2000. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in gouda cheese. *Journal of Dairy Science* 83: 1434–1440. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75013-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75013-2).
- Saarinen, S. 2020. A2-maidontuotanto: Wikipedia-artikkelin luominen. Savonia-ammattikorkeakoulu. Agrologin tutkinto-ohjelma. Opinnäytetyö. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2020052012572>
- Savaiano, D.A., & Hutkins, R.W. 2021. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutrition reviews* 79: 599–614. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa013>
- Sheng, X., Li, Z., Ni, J. & Yelland, G. 2019. Effects of conventional milk versus milk containing only A2 β -casein on digestion in Chinese children: a randomized study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 69: 375–382. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002437>
- Schlimme, E. & Meisel, H. 1995. Bioactive peptides derived from milk proteins. Structural, physiological and analytical aspects. *Nahrung* 39: 1–20. <https://doi.org/10.1002/food.19950390102>
- Singh, A., Enjapoori, A.K., Gibert, Y. & Dwyer, K.M. 2020. The protective effects of human milk-derived peptides on the pancreatic islet biology. *Biology Open* 9: bio049304. <https://doi.org/10.1242/bio.049304>
- Singh, A.-K., Yadav, D., Sharma, N. & Jin, J.-O. 2021. Dipeptidyl peptidase (DPP)-IV inhibitors with antioxidant potential isolated from natural sources: A novel approach for the management of diabetes. *Pharmaceuticals* 14: 586. <https://doi.org/10.3390/ph14060586>
- Soppela, P. 2018. Looking to Lapland's past for a sustainable food source. *The Circle, WWF Magazine* 02/2018: 17–19. https://lacris.ulapland.fi/files/4161214/SOPPELA_The_Circle_article_218.pdf
- Soppela, P. 2019. Lapinlehmä muutoksen pyörteissä. *Raito, Lapin maakuntamuseon julkaisuja*, 1/2019: 13–18. <https://www.rovaniemi.fi/loader.aspx?id=c6fdffef-425f-4bc2-9923-aa1739bf5cdd>
- Soppela, P. & Mazzullo, N. 2017. The Northern Finncattle, the cow that almost disappeared – Arctic adaptation, folk strategies and state politics. 9-10.5.2017. Suomen Akatemian

- Arktisen tutkimusohjelman Arktiko-seminaari. https://www.aka.fi/globalassets/van-hat/32akatemiaohjelmat/arktinen/posterit_vuosiseminaari-2017/kantanen_arcark-sop-pelamazzullo.pdf
- Soppela, P. & Tuomivaara, A. 2019. Lapinlehmän maito markkinoille -koulutushankkeen loppuraportti. Arktinen keskus, Lapin yliopisto, 66 s.
- Soppela, P., Tuomivaara, A., & Honkatukia, M. 2018. Pohjoissuomenkarjan maidon omaleimaisuuden hyödyntäminen. Arktisen keskuksen tiedotteita 63: 1–62. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-337-130-9>
- Soppela, P., Mazzullo, N., Tuomivaara, A. & Leskinen, H. 2022. Lapinlehmä kasvattajien kokemukset – alustavia tuloksia haastattelututkimuksesta. Posteresitys. Maaseudulta käsin, Tervolan maaseutupäivät 27-28.8.2022.
- Sun, Z., Zhang, Z., Wang, X., Cade, R., Elmir, Z. & Fregly, M. 2003. Relation of beta-casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides* 24: 937–943. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(03\)00156-6](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(03)00156-6)
- Tailford, K.A., Berry, C.L., Thomas, A.C. & Campbell, J.H. 2003. A casein variant in cow's milk is atherogenic. *Atherosclerosis* 170: 13–19. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00131-X)
- Thakur, N., Chauhan, G., Mishra, B.P., Mendiratta, S.K., Pattanaik, A.K., Thakur, U., Singh, U., Karikalan, M., Meshram, S.K. & Garg, L. 2020. Comparative evaluation of feeding effects of A1 and A2 cow milk derived casein hydrolysates in diabetic model of rats. *Journal of Functional Foods* 75: 104272. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104272>
- Trivedi, M.S., Shah, J.S, Al-Mughairy, S., Hodgson, N.W, Simms, B., Trooskens, G.A., Van Criekinge, W., Deth, R. C. 2014. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *Journal of Nutritional Biochemistry* 25: 1011–8. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>
- Trivedi, M.S., Hodgson, N.W., Walker, S.J., Trooskens, G., Nair, V., & Deth, R.C. 2015. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrition & Metabolism* 12: 54. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0050-1>
- Tupasela T., Joutsjoki, V. & Kantanen, J. 2014. Suomen Lehmä-Brändi: itä-, länsi- ja pohjoissuomenkarjan maitojen hyödyntäminen erikoistuotteissa loppuraportti 2011–2013. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2014060426241>
- Tupasela, T. & Lönngrén, T. 2011. Suomenkarjan maidossa useita hyviä ominaisuuksia. *Eläin-geenivarat* 24.5.2011: 18–19. <https://issuu.com/mttelo/docs/egv2011/18>
- Uusitalo, U., Lee, H.S., Andrén Aronsson, C., Vehik, K., Yang, J., Hummel, S., Silvis, K., Lernmark, Å., Rewers, M., Hagopian, W., She, J.X., Simell, O., Toppari, J., Ziegler, A.G., Akolkar, B., Krischer, J., Virtanen, S.M. & Norris, J.M., TEDDY Study Group. 2018. Early infant diet and islet autoimmunity in the TEDDY study. *Diabetes Care* 41: 522–530. <https://doi.org/10.2337/dc17-1983>
- Venn, B.J., Skeaff, C.M., Brown, R., Mann, J.I. & Green, T.J. 2006. A comparison of the effects of A1 and A2 beta-casein protein variants on blood cholesterol concentrations in New

- Zealand adults. *Atherosclerosis* 188: 175–178. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.020>
- Wasilewska, J., Sienkiewicz-Szłapka, E., Kuzbida, E., Jarmołowska, B., Kaczmarski, M. & Kostyra, E. 2011. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life-threatening events (ALTE). *Neuropeptides* 45: 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.01.005>
- Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Parlar, S., Jacobsen, J., Seim, A., Pedersen, L., Schondel, M. & Shattock, P. 2010. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience* 13: 87–100. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>
- Woodford K.B. 2021. Casomorphins and gliadorphins have diverse systemic effects spanning gut, brain and internal organs. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18: 7911. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157911>
- Yadav, S., Yadav, N.D.S., Gheware, A., Kulshreshtha, A., Sharma, P. & Singh, V.P. 2020. Oral feeding of cow milk containing A1 variant of β casein induces pulmonary inflammation in male Balb/c mice. *Scientific Reports* 10: 8053. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64997-z>
- Yin, H., Miao, J., & Zhang, Y. 2010. Protective effect of beta-casomorphin-7 on type 1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides* 31: 1725–1729. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.05.016>
- Yin, H., Miao, J., Ma, C., Sun, G., & Zhang, Y. 2012. β -Casomorphin-7 cause decreasing in oxidative stress and inhibiting NF- κ B-iNOS-NO signal pathway in pancreas of diabetes rats. *Journal of Food Science* 77: C278–C282. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02577.x>
- Zoghbi, S., Trompette, A., Claustre, J., Homsí, M. E., Garzón, J., Jourdan, G., Scoazec, J.-Y. & Plaisancié, P. 2006. β -Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ -opioid pathway. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 290: G1105–G1113. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00455.2005>



**Löydät meidät
verkosta**

luke.fi

