

BLUD: STORIA DI UNA GOCCIA DI LATTE “esperienze a confronto”

Latte umano e secrezione di ormoni gastro intestinali

Prof. Paolo Tessari
Dip. di Medicina DIMED
Università degli Studi di Padova

GIOVEDÌ 25 OTTOBRE 2018
Ore 14,00 – ore 18,00

Premesse 1

- Il **latte** rappresenta l' alimento fondamentale nello sviluppo del neonato, ed un importante nutriente in tutte le fasi della vita umana (infanzia, adolescenza, età adulta, senescenza, vecchiaia).
- L'importanza nutrizionale del latte è dovuta al suo apporto equilibrato e completo di nutrienti essenziali e non essenziali.
 - *Un uomo adulto di 70 kg potrebbe assolvere al suo fabbisogno giornaliero di amino acidi essenziali bevendo anche solo latte (circa 850 ml di latte bovino al dì).*
- Latte e latticini rappresentano quindi un'insostituibile fonte energetica e nutrizionale per l'umanità.

Premesse 2

- **Il latte:**

- Fornisce **substrati energetici** (lattosio, lipidi, proteine)
- Con le **proteine**, esso veicola i **substrati necessari per la sintesi proteica** (gli aminoacidi), quindi per l'accrescimento dell'organismo: sono *proteine ad alto valore biologico*, cioè ricche di amino acidi essenziali, in quantità e proporzioni «ideali».
- Stimola la **secrezione di ormoni** importanti per crescita e anabolismo: Insulina, Ormone della Crescita, IGF-1, inoltre ormoni gastrointestinali quali GLP-1 e GIP...
- Fornisce **oligoelementi**, sali minerali, vitamine; inoltre
- Fornisce **acqua**.

Fattori nutrizionali e metabolici nella stimolazione della crescita

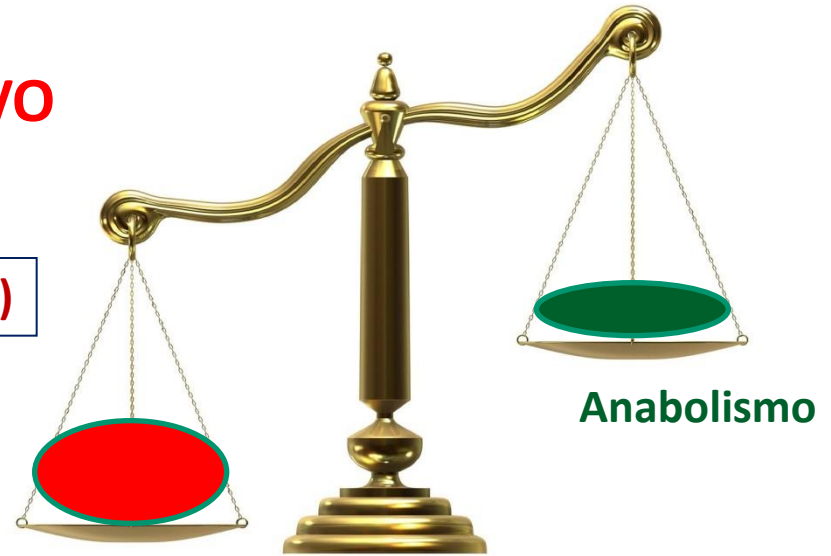
- La **crescita** dell'organismo (nell'infanzia e nell'adolescenza);
- ...il **mantenimento** della normale composizione corporea nell'adulto;
- ...il **recupero** di peso e di massa proteica dopo malattie, digiuno, eventi catabolici ecc.,

dipendono da uno stimolo «**anabolico**» (cioè «costruttivo», di accumulo) indotto da ormoni e substrati, che prevale sugli stimoli catabolici (cioè «distruttivi», di consumo).

se: **Catabolismo** > Anabolismo
→ *il bilancio è* **NEGATIVO**

→ Perdita di proteine (= di «massa magra»)

Catabolismo



se: **Anabolismo** > Catabolismo
→ *il bilancio è* **POSITIVO**

→ Aumento di proteine (= di «massa magra»)

Catabolismo



Stimoli anabolici e stimoli catabolici

- Ormoni anabolici:
 - **Insulina**: stimola la sintesi proteica ed inibisce la proteolisi.
 - **Ormone della crescita**: stimola la sintesi proteica. L'ormone da esso dipendente, **IGF-1**, inibisce la proteolisi.
 - **Epinefrina** (adrenalina): inibisce la proteolisi.
- Ormoni catabolici:
 - **Cortisolo**: stimola la proteolisi, inibisce la proteosintesi.
 - **Glucagone**: stimola l'ossidazione degli aminoacidi, stimola la proteolisi.
 - **Ormoni tiroidei**: stimolano la proteolisi.
- Substrati «anabolici»: classicamente, gli **aminoacidi**:
 - perché forniscono i «mattoni fondamentali» per la (ri)costruzione delle proteine.
 - Inoltre, **carboidrati e lipidi** (e gli aminoacidi stessi) forniscono l'energia necessaria a sostenere la sintesi proteica.

Effetto sinergico di ormoni (anabolici) e substrati (aminoacidi) nello stimolo della crescita, dell'anabolismo e della conservazione dell'organismo:

- La **crescita** ed il **mantenimento** di buone condizioni nutrizionali devono essere **ottimali** in ciascuna fase della vita umana.
- Nel **neonato**, la crescita deve essere mantenuta entro valori «**fisiologici**» (né rallentata ma neanche accelerata in misura eccessiva).
- Nell'**adulto** con patologie croniche (diabete, cirrosi, insufficienza renale, AIDS ecc.) o nell'anziano in condizioni cataboliche/sarcopeniche, è necessario **stimolare l'anabolismo proteico** ed il mantenimento della massa proteica/magra.

Ormoni (anabolici) e substrati del latte cooperano nello stimolo della crescita e dell'anabolismo:

Segnale ormonale



Substrati per la (ri)costruzione di proteine



Il latte (ma anche altri *nutrienti di qualità*) è particolarmente efficace e vantaggioso nella stimolazione della crescita e dell'anabolismo, perché fornisce sia lo:

- Segnale ormonale («il segnale»), che gli
- Substrati alle cellule, cioè gli aminoacidi (i «mattoni fondamentali») per la costruzione delle proteine corporee che sono essenziali per l'accrescimento.

Latte e stimolazione insulinica

Effetto diretto, mediante l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di:

- Glucosio (che deriva dal lattosio, scisso nell'intestino in glucosio e galattosio), e:
- Aminoacidi, derivati dalle proteine del latte digerite nell'intestino ed assorbiti.

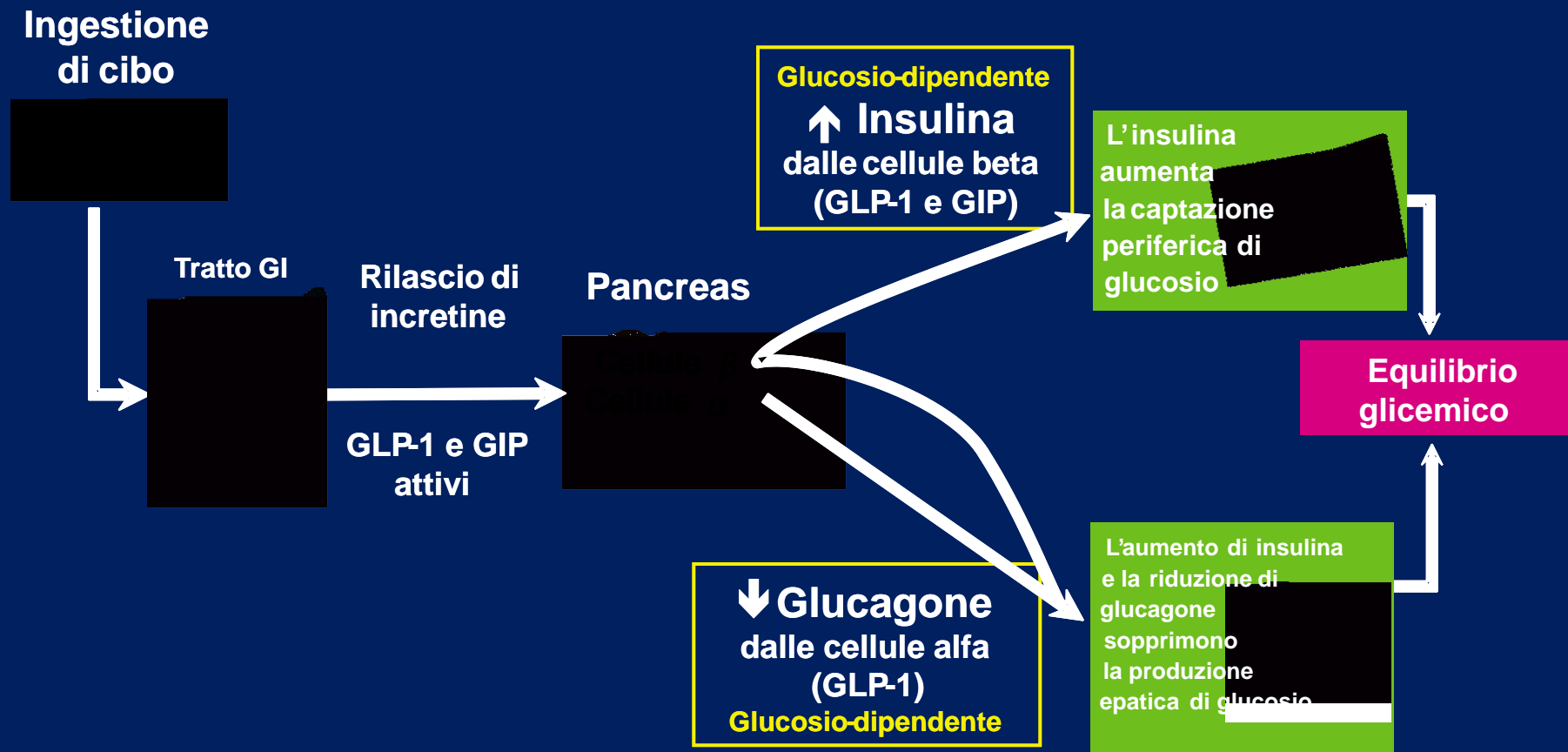
Effetto indiretto: lattosio e proteine/peptidi/aminoacidi presenti nel lume intestinale stimolano la secrezione di due ormoni gastro-intestinali:

- GLP-1 e GIP, che a loro volta, aumentano la secrezione di insulina (ed inibiscono quella di glucagone), contribuendo quindi al mantenimento della glicemia nei valori desiderati.
- La stimolazione di GLP-1 e di GIP è **essenzialmente dovuta alla quota proteica (proteine del siero) del latte.**

Latte, insulina, glicemia

- L'ingestione di latte induce un modesto **incremento della glicemia** (= *il latte ha un indice glicemico piuttosto basso*) ma nel contempo **stimola potentemente la secrezione di insulina**, il cui effetto è quello di regolare l'omeostasi glucidica.
- L'insulina mantiene la glicemia entro valori "fisiologici" poiché aumenta l'utilizzo del glucosio e riduce la sua produzione endogena.
- La stimolazione dell'insulina da ingestione di latte è dovuta al **concorrere** quindi di:
 - **assorbimento** di carboidrati e aminoacidi (**effetto diretto**);
 - **stimolazione della secrezione** di entero-ormoni (GLP-1 e GIP, **effetto indiretto**).

Le incretine regolano l'omeostasi glucidica attraverso effetti diretti sulla funzione delle isolepancreatiche



Latte e stimolazione insulinica

- Effetto diretto: i carboidrati (lattosio, che viene scisso nell'intestino in glucosio e galattosio) e gli aminoacidi derivati dalle proteine del latte, una volta assorbiti, determinano l'aumento di glicemia ed aminoacidemia, che stimolano direttamente la secrezione di insulina nel pancreas.
- Effetto indiretto: lattosio e proteine/peptidi/aminoacidi presenti nel lume intestinale stimolano la secrezione di GLP-1 (ed il GIP), che a loro volta, assorbiti e riversati nella circolazione ematica, aumentano la secrezione pancreatica di insulina (ed inibiscono quella di glucagone), contribuendo quindi al mantenimento della glicemia nei valori desiderati.
- La stimolazione del GLP-1 è **essenzialmente dovuta alla quota proteica (proteine del siero) del latte.**

Significato/ruolo dell'insulina secreta con il pasto in diverse fasi della vita

Nel neonato:

- E' necessaria per favorire l'utilizzo di substrati (glucosio, aminoacidi → proteine, acidi grassi → lipidi) dopo un pasto, e la crescita corporea, *ma*:
- La sinergia insulina/aminoacidi deve essere mantenuta a livelli «fisiologici» per garantire una crescita «normale» (né insufficiente né eccessiva).
- Quindi: i livelli sia di insulina che di aminoacidi devono essere «ottimali».

Crescita eccessiva del neonato per eccesso di assunzione di proteine (del latte vaccino)

Excessive Leucine-mTORC1-Signalling of Cow Milk-Based Infant Formula: The Missing Link to Understand Early Childhood Obesity

Bodo C. Melnik

Journal of Obesity, Volume 2012, Article ID 197653, 14

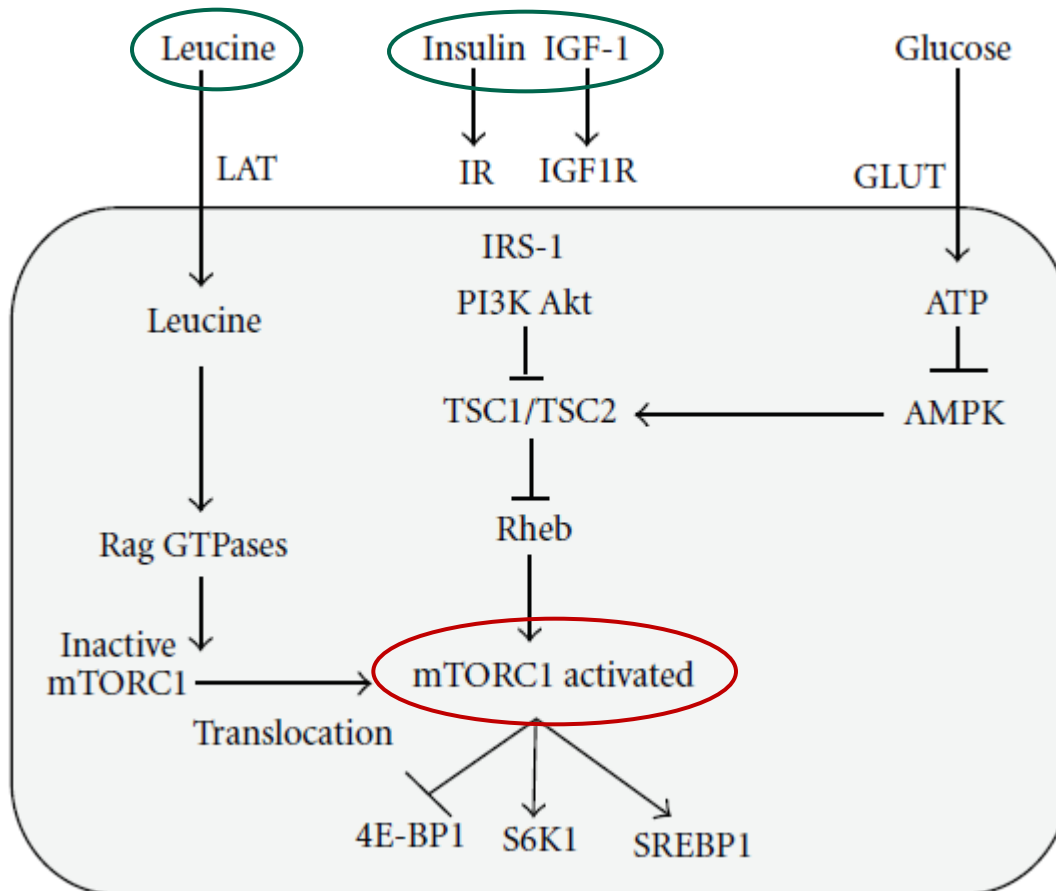


Figure 1: Simplified model of leucine-, insulin/IGF-1-, and glucose-dependent activation of mTORC1; Akt: Akt kinase; AMPK: AMP-activated protein kinase; TP: adenosine triphosphate; 4EBP1: eukaryotic initiation factor (eIF) 4E-binding protein 1; GLUT: glucose transporter protein; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IGF1R: IGF-1 receptor; IR: insulin receptor; IRS-1: insulin receptor substrate 1; LAT: L-type amino acid transporter; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1; PI3K: phosphoinositol-3 kinase; Rheb: ras homolog enriched in brain; S6K1: p70 S6 kinase 1; SREBP: sterol regulatory element-binding transcription factor; TSC1: tuberous sclerosis complex 1 (hamartin); TSC2: tuberous sclerosis complex 2 (tuberin).

Crescita eccessiva del neonato per eccesso di assunzione di proteine (del latte vaccino)

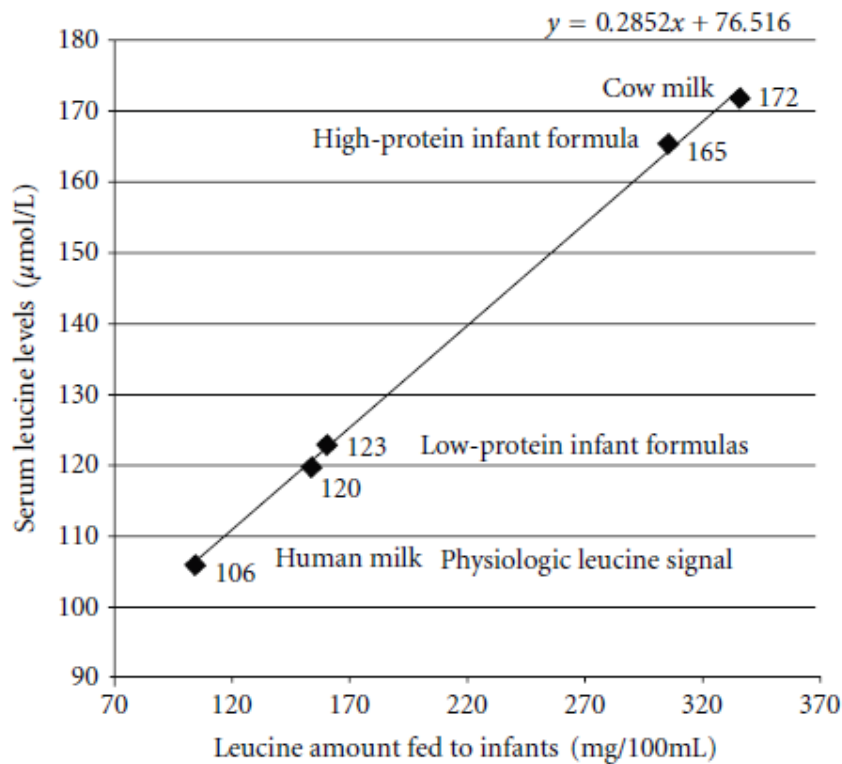


FIGURE 2: Linear correlation between oral leucine intake by the infant feeding and the infant's serum leucine concentrations.

TABLE 3: Leucine content of infant diet and serum leucine levels.

Type of infant diet	Protein content of infant diet (g/100 mL)	Leucine content of infant diet (mg/100 mL)	Serum leucine levels (µmol/L)
Human milk ¹			
whey/casein 3 : 2	1.21	104	106
Low-protein (LP) infant formula ²	1.25	119	110 ⁴
LP followon formula ²	1.60	154	120
High-protein (HP) infant formula ²	2.05	197	133 ⁴
HP followon formula ²	3.20	308	165
Cow milk whey/casein 1 : 5	3.40	333 ³	172 ⁴

¹Data derived from Nommsen et al. [34]; ²data according to Socha et al. [39] with low- and-high protein infant formulas with a whey/casein ration 1 : 4; ³leucine data according to Davis et al. [37]; ⁴leucine serum levels calculated according to Johnson et al. [74].

Crescita eccessiva del neonato per eccesso di assunzione di proteine (del latte vaccino)

Journal of Obesity, Volume 2012, Article ID 197653, 14

Bodo C. Melnik

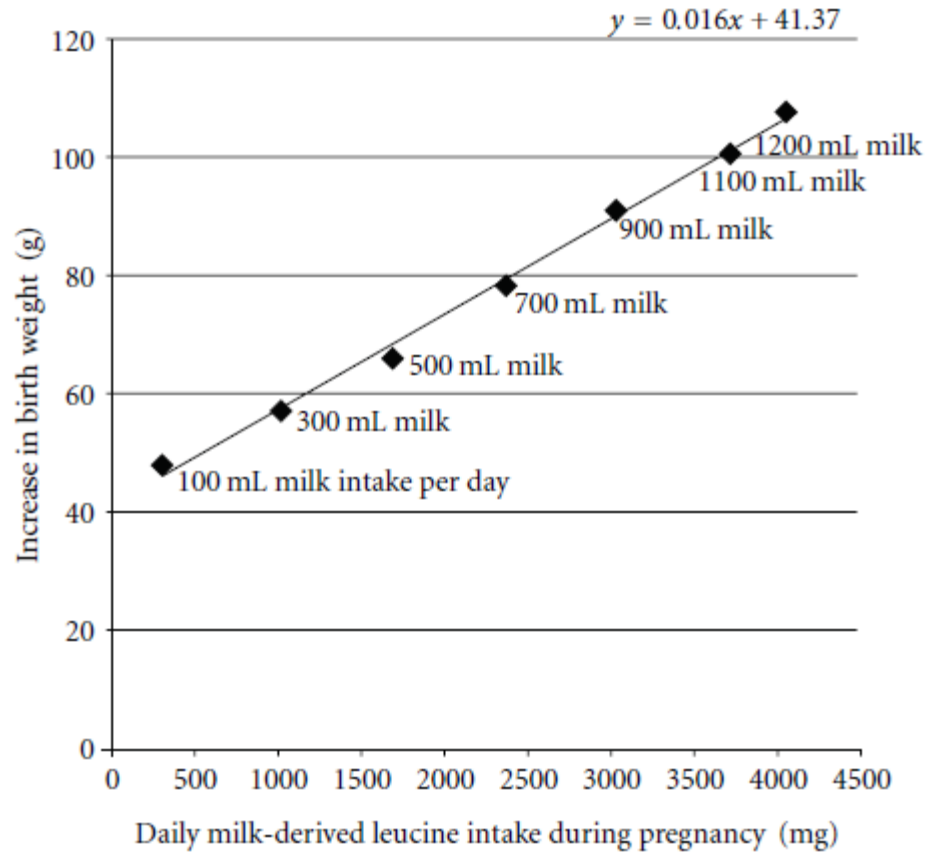


FIGURE 3: Linear correlation between milk-derived leucine intake of pregnant mothers and increase of the infants' birth weight. Data obtained from Olsen et al. [120].

Crescita eccessiva del neonato per eccesso di assunzione di proteine (del latte vaccino): Induzione di resistenza insulinica (alla base dei meccanismi del sovrappeso, obesità, diabete di tipo 2)

Journal of Obesity, Volume 2012, Article ID 197653, 14

Bodo C. Melnik

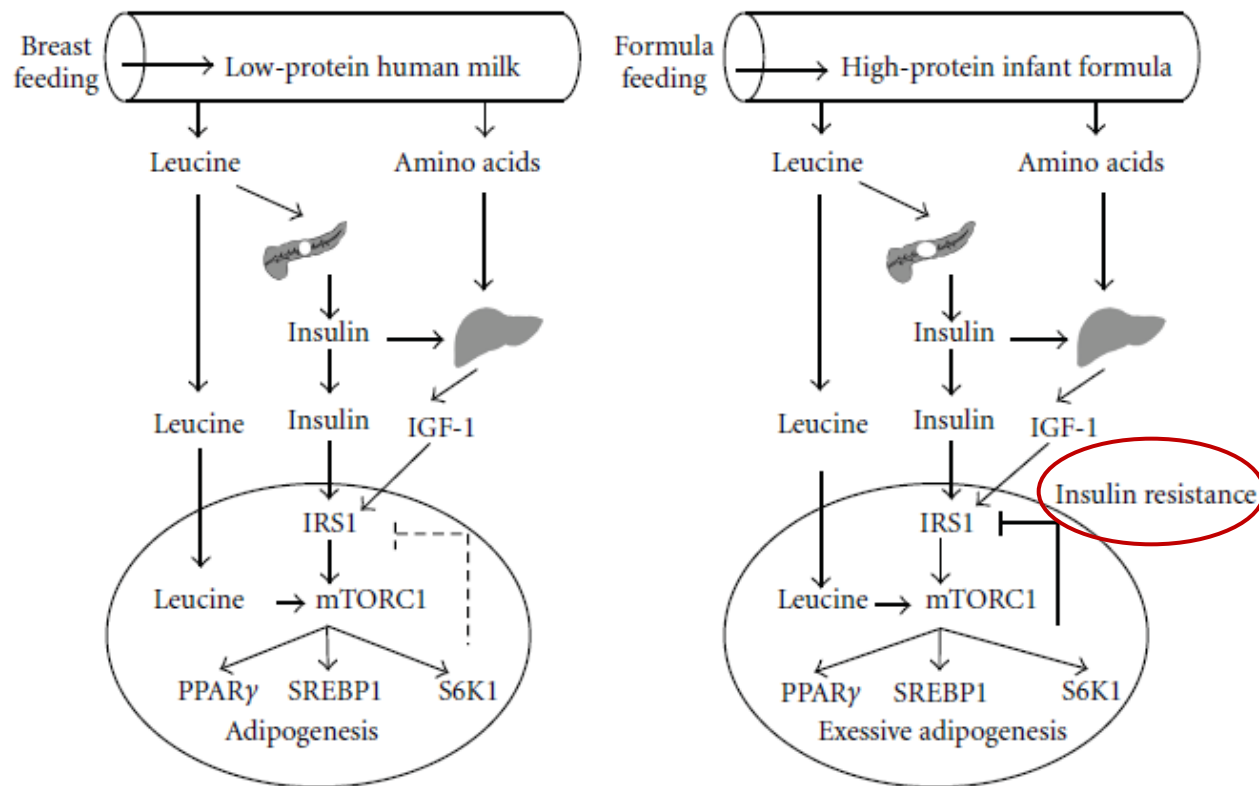
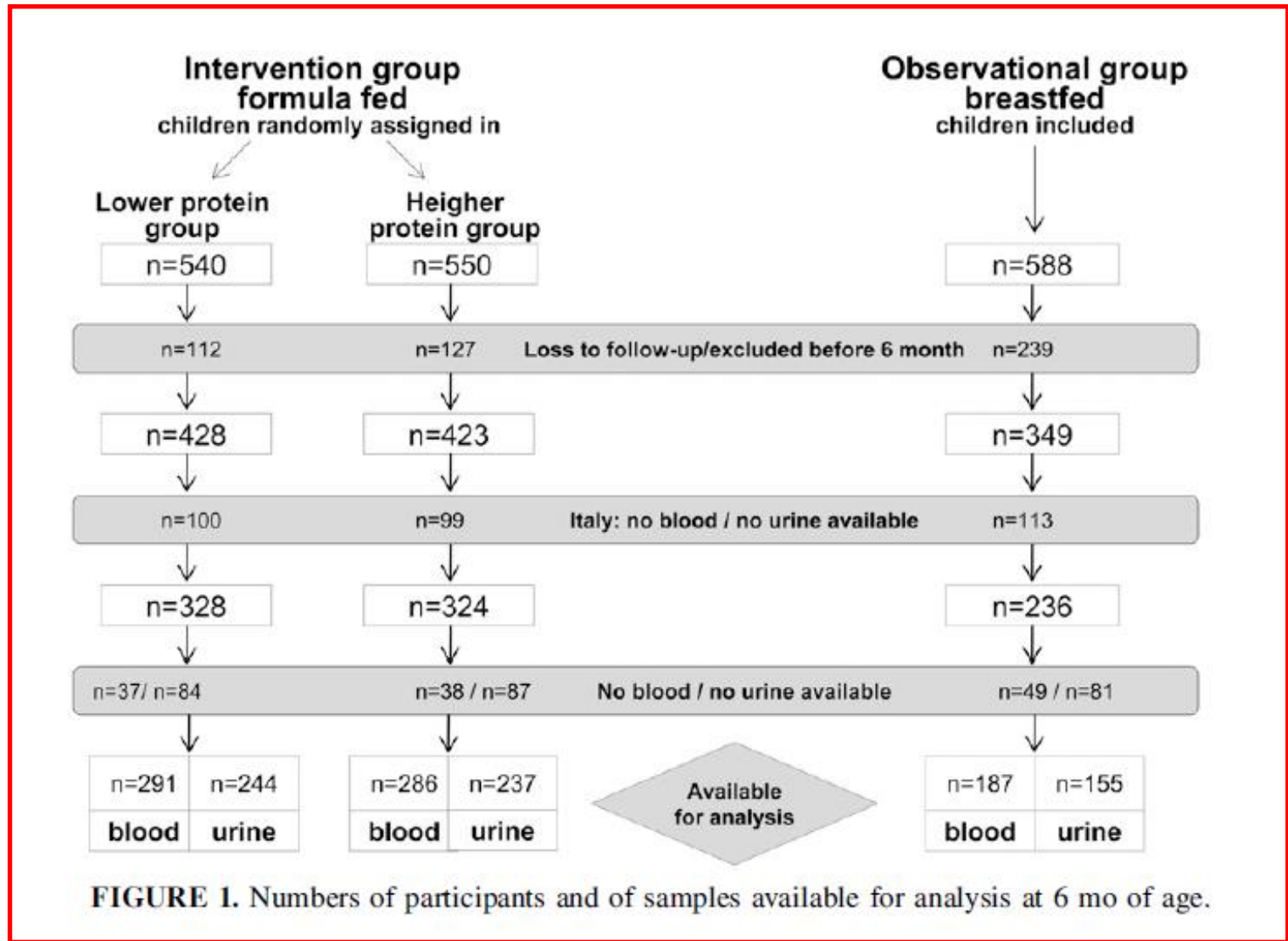


FIGURE 4: Comparison between physiologic human milk-mediated mTORC1 signalling and exaggerated adipogenic mTORC1 signalling by feeding leucine-rich infant formula (abbreviations see Figure 1).

Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial¹⁻⁷ Socha P, et al, Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S-84S.



Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial¹⁻⁷

Socha P, et al, Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S-84S.

TABLE 1

Macronutrient and amino acid content of study formulas compared with human milk¹

	Infant formula		Follow-on formula		Human milk
	Lower	Higher	Lower	Higher	
Whey:casein ratio	1:4	1:4	1:4	1:4	3:2
Energy (g/100 mL)	69.9	69.8	72.7	72.5	70
Proteins (g/100 mL)	1.25	2.05	1.6	3.2	1.2
Protein (% of energy)	7.1	11.7	8.8	17.6	—
Nonprotein nitrogen (g/100 mL)	0.07	0.1	0.08	0.15	—
Nonprotein nitrogen (% of energy)	0.4	0.6	0.45	0.9	—
Lipids (g/100 mL)	3.9	3.5	4.0	3.27	3.6
Carbohydrates (g/100 mL)	7.5	7.5	7.6	7.6	7.4
Essential amino acids (dL/100 mL)					
Cysteine + methionine	40	66	52	103	37
Histidine	32	53	41	82	25
Isoleucine	77	128	100	200	57
Leucine	119	197	154	308	104
Lysine	94	155	121	243	69
Phenylalanine	58	97	75	151	39
Threonine	56	92	72	144	46
Tryptophan	22	29	23	46	19
Valine	84	139	108	216	58
Total essential amino acids	582	956	746	1493	432
Nonessential amino acids (dL/100 mL)					
Alanine	42	69	54	108	37
Arginine	50	74	57	115	38
Asparagine	89	147	115	230	83
Glutamic acid	286	473	369	738	179
Glycine	24	40	31	62	23
Proline	135	223	174	348	88
Serine	71	118	92	184	45
Tyrosine	62	103	80	161	43
Total nonessential amino acids	759	1247	972	1946	536

¹ Human milk values were taken from the Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition, and Growth (DARLING) study (19); amino acid concentrations in human milk were taken from reference 20.

Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial¹⁻⁷

Socha P, et al, Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S-84S.

TABLE 2

Serum amino acid (AA) concentrations in infants at 6 mo of age fed higher-protein (HP) or lower-protein (LP) formula and in breastfed (BF) infants¹

	LP	HP	<i>P</i> value (HP compared with LP)	BF
Essential amino acids (μmol/L)				
Isoleucine	64 (50, 80) ²	85 (62, 114) ³	<0.001	58 (46, 74)
Leucine	120 (98, 143) ⁴	165 (124, 212) ³	<0.001	106 (90, 133)
Lysine	166 (134, 197) ³	197 (156, 248) ³	<0.001	145 (121, 184)
Methionine	31 (26, 39) ³	35 (26, 46) ³	<0.001	27 (22, 35)
Phenylalanine	72 (61, 83) ³	84 (70, 100) ³	<0.001	61 (48, 74)
Threonine	126 (101, 154)	142 (118, 173) ³	<0.001	119 (92, 150)
Tryptophan	56 (47, 67) ⁴	67 (54, 82) ³	<0.001	60 (50, 74)
Valine	214 (182, 247) ³	304 (241, 376) ³	<0.001	172 (143, 208)
Nonessential amino acids (μmol/L)				
Alanine	440 (346, 526)	420 (349, 517)	0.304	430 (355, 495)
Arginine	115 (97, 137)	110 (91, 128)	0.038	113 (91, 129)
Asparagine	54 (45, 64)	58 (47, 68) ⁴	0.015	52 (45, 64)
Aspartic acid	25 (17, 35)	27 (19, 35)	0.143	26 (18, 38)
Glutamine	605 (542, 683) ³	556 (490, 613) ³	<0.001	664 (573, 748)
Glutamic acid	122 (95, 168)	115 (88, 172)	0.179	130 (90, 193)
Glycine	267 (217, 319) ³	230 (199, 273) ²	<0.001	220 (185, 264)
Histidine	105 (88, 123) ³	107 (93, 124) ³	0.215	88 (74, 105)
Serine	161 (138, 194) ³	159 (140, 189) ³	0.750	187 (156, 207)
Tyrosine	83 (70, 103) ³	101 (76, 125) ³	<0.001	66 (54, 80)

¹ All values are medians; interquartile ranges in parentheses. *P* values were computed with the use of the Kruskal-Wallis rank test.

²⁻⁴ Significantly different from the BF group: ²*P* < 0.05, ³*P* < 0.001, ⁴*P* < 0.01.

Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial¹⁻⁷

Socha P, et al, Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S-84S.

SOCHA ET AL

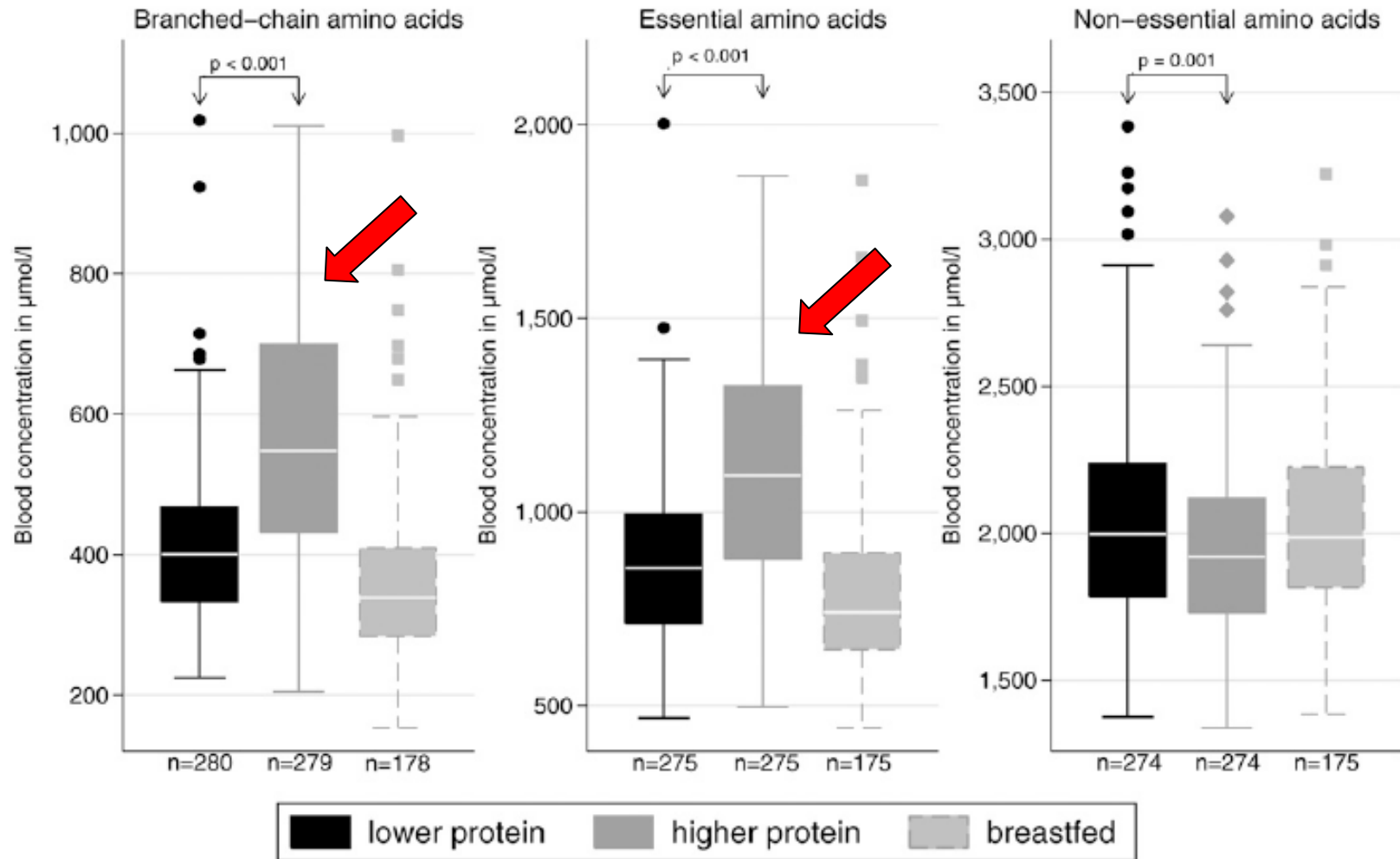


FIGURE 2. Serum amino acid concentrations in formula-fed and breastfed infants at 6 mo of age.

Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial¹⁻⁷

Socha P, et al, Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S-84S.

TABLE 3

Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I free, IGF-I total, IGF-binding protein (IGF-BP) 2, IGF-BP3, glucose, urea, and urinary C-peptide in infants receiving lower-protein (LP) and higher-protein (HP) formula and in breastfed (BF) infants¹

Variable	LP	HP	<i>P</i> value (HP compared with LP)	BF
IGF-I free (ng/mL)	0.43 (0.27, -0.77)	0.60 (0.34, 1.11)	<0.001	0.31 (0.21, 0.48)
IGF-I total (ng/mL)	34.7 (17.7, 57.5)	48.4 (27.2, 81.8)	<0.001	14.1 (5.1, 33.2)
IGF-BP2 (ng/mL)	1090 (865, 1438)	765 (575, 1013)	<0.001	1370 (1055, 1740)
IGF-BP3 (ng/mL)	2908 (2449, 3440)	2969 (2538, 3483)	0.248	2454 (1984, 2794)
C-peptide:creatinine (ng/mg)	107.3 (65.2, 194.7)	140.6 (80.0, 203.8)	0.030	57.0 (27.3, 119.3)
C-peptide (ng/mL)	19.5 (9.4, 34.6)	26.9 (13.3, 45.6)	0.002	9.3 (3.5, 20.1)
Glucose (mg/dL)	85 (77, 93)	83 (77, 89)	0.022	86 (79, 93)
Urea (mg/dL)	18 (14, 21)	29 (20, 36)	<0.001	11 (8, 16)

¹ All values are medians; interquartile ranges in parentheses. *P* values were computed with the use of the Kruskal-Wallis rank test. *P* < 0.001 for comparison of LP and BF groups (except for glucose). *P* < 0.001 for comparison of HP and BF groups.

Significato/ruolo dell'insulina secreta con il pasto in diverse fasi della vita

Nell'adulto catabolico, nell'anziano sarcopenico, nel diabete di tipo 2 (anziano):

- La riduzione del patrimonio proteico deve essere ripristinata mediante un'adeguata quantità di aminoacidi/proteine ed una adeguata secrezione di insulina.
- *La secrezione di insulina può essere ridotta nel diabete di tipo 2, e ridotta e/o meno efficace nell'anziano. **Quindi, deve essere adeguatamente stimolata.***
- L'introito di proteine deve essere anch'esso adeguato (nell'anziano: +50% rispetto all'adulto).

Componente proteica del latte

- Le proteine del latte si possono suddividere in due grandi gruppi:
 - Caseine
 - Proteine del siero
- Le caseine precipitano con la cagliata nel processo di formazione del formaggio, mentre le proteine del siero vengono “espulse” dalla cagliata e rimangono in soluzione.

The Digestible Amino Acid Composition of Several Milk Proteins: Application of a New Bioassay

S. M. RUTHERFURD and P. J. MOUGHAN

Monogastric Research Centre, College of Sciences,
Massey University, Palmerston North, New Zealand

TABLE 2. Amino acid composition of the eight refined protein sources.

Amino acid	Soy protein concentrate	Lactic casein	Soy protein isolate	Whey protein concentrate	Sodium caseinate	α -LA	Calcium caseinate	Milk protein isolate
	(g/kg of product, air-dried weight)							
Aspartic acid	74.8	66.8	100.7	85.5	63.7	95.8	64.3	68.7
Threonine	26.1	38.9	34.1	57.9	39.2	46.9	39.1	40.2
Serine	36.0	61.2	47.5	44.5	52.6	40.5	53.2	49.9
Glutamic acid	121.0	208.3	170.4	142.8	203.4	143.6	206.5	195.9
Glycine	29.8	20.9	39.4	17.0	17.4	20.8	17.9	17.7
Alanine	27.5	28.1	37.4	39.8	29.3	51.4	30.4	32.5
Valine	33.9	61.2	44.4	49.1	62.8	50.3	64.1	61.6
Cysteine	10.2	3.7	10.5	20.4	3.1	28.2	3.3	6.4
Methionine	10.0	28.5	12.6	21.8	30.3	25.0	31.0	29.1
Isoleucine	31.5	49.6	43.1	52.2	48.1	46.8	50.0	49.5
Leucine	54.2	91.8	71.0	88.2	88.8	113.3	92.1	94.4
Tyrosine	24.5	58.0	37.1	26.9	52.0	35.7	53.4	53.1
Phenylalanine	36.0	53.1	48.1	29.5	47.6	33.4	49.9	48.4
Histidine	19.3	32.9	26.0	17.2	32.3	21.9	32.8	31.8
Lysine	42.6	82.6	60.3	72.8	70.1	91.4	72.5	75.9
Arginine	51.8	39.0	67.6	23.8	33.8	27.6	35.1	33.7

 Greater in WP than in casein

 Lower in WP than in casein

Premesse 4

- L'ingestione di latte induce un **modesto incremento della glicemia** (= *il latte ha un indice glicemico piuttosto basso*) ma nel contempo stimola potentemente la secrezione di insulina, il cui effetto è quello di regolare l'omeostasi glucidica.
- L'insulina mantiene infatti la glicemia entro valori "fisiologici" poiché aumenta l'utilizzo del glucosio e riduce la sua produzione endogena.
- *Come già detto. la **stimolazione dell'insulina** da ingestione di latte è dovuta al concorrere di:*
 - *assorbimento di carboidrati e aminoacidi, e conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica (effetto diretto);*
 - *stimolazione della secrezione di entero-ormoni (GLP-1 e GIP, effetto indiretto).*

Latte: basso indice glicemico ma spiccata stimolazione insulinica

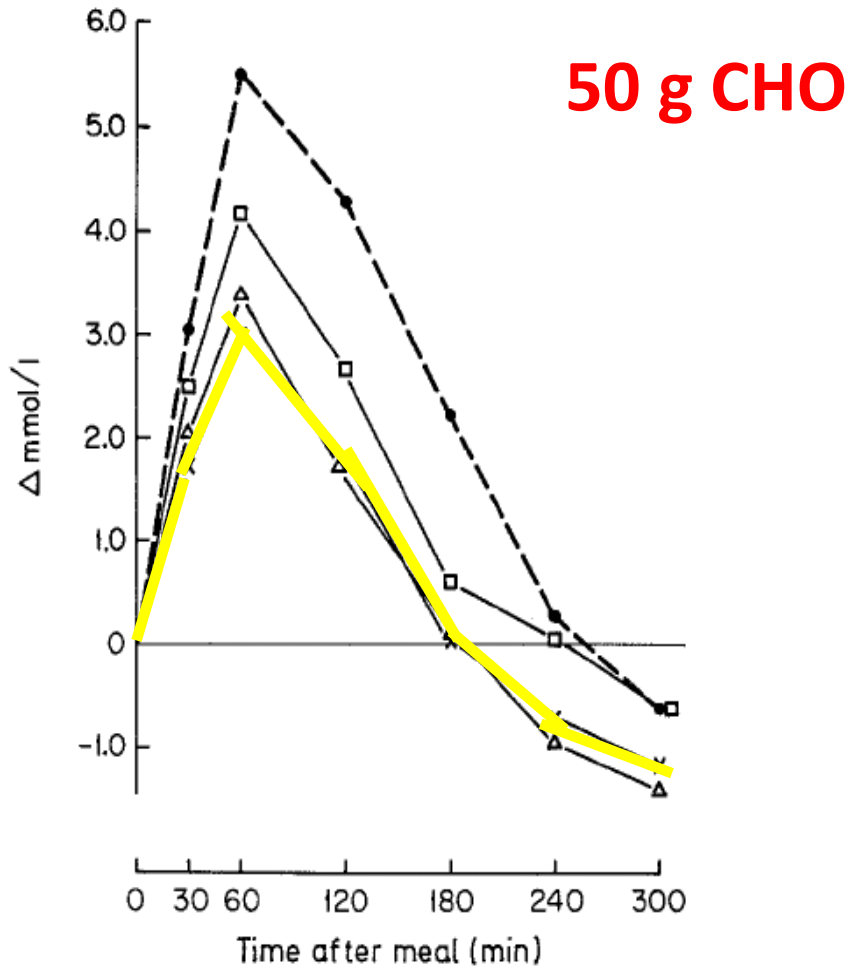


Fig. 8. Plasma glucose responses in 7 Type 2 diabetic patients to 50 g carbohydrate in the form of glucose, skim milk, lactose or ice cream, measured as change from basal values. The mean fasting glucose concentration was 8.9 ± 0.7 mmol/l. ● = glucose, × = milk, Δ = lactose, □ = ice cream

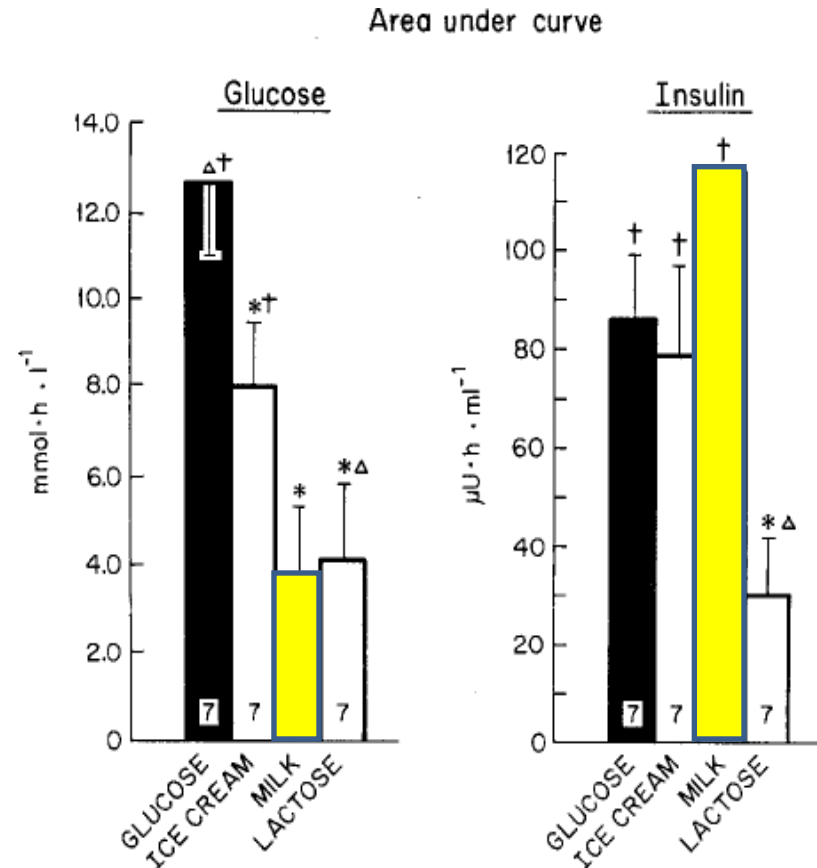


Fig. 10. Net mean areas for plasma glucose and insulin determined over 5 h after the ingestion of 50 g carbohydrate in the form of glucose, skim milk, lactose and ice cream. *Statistically different from glucose, ($p < 0.05$ for ice cream, $p < 0.01$ for milk and lactose), Δ statistically different from ice cream ($p < 0.05$ for lactose) † significantly different from lactose ($p < 0.05$ for ice cream, $p < 0.01$ for milk and glucose)

Gannon MC, Nuttall FQ, Krezowski PA, Billington CJ, Parker S. The serum insulin and plasma glucose responses to milk and fruit products in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1986 Nov;29(11):784-91.

Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins¹⁻³

Am J Clin Nutr 2004;80:1246-53.

Mikael Nilsson, Marianne Stenberg, Anders H Frid, Jens J Holst, and Inger ME Björck

Tale effetto è in parte ma non esclusivamente dovuto all'incremento degli amino acidi

TABLE 2

Content of amino acids in the different meals²

Amino acid	Meal						
	WWB	GL	GH	Cod	Milk	Whey	Cheese
	mg/serving						
Asp	198	92	580	1831	1395	1848	1249
Thr	102	71	446	849	800	1268	665
Ser	198	142	895	877	1077	1005	1033
Glu	1546	658	4158	2493	3868	3024	3635
Pro	529	245	1550	644	1754	1148	1823
Gly	173	90	570	752	385	395	368
Ala	173	89	559	752	657	1053	368
Val	198	122	774	1097	1170	1725	1195
Ile	166	97	610	774	852	1016	798
Leu	318	191	1207	1364	1775	1764	1652
Tyr	148	95	600	627	816	549	963
Phe	215	148	937	709	867	652	882
Lys	138	48	305	1836	1395	1596	1414
His	106	66	418	397	487	381	522
Arg	176	100	630	1167	641	437	557

² WWB, white-wheat-bread reference meal; GL, gluten low; GH, gluten high.

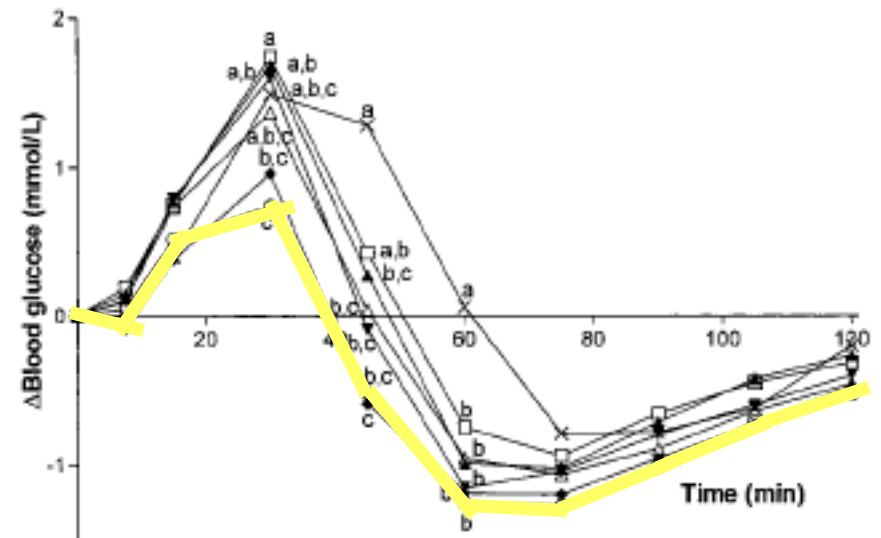


FIGURE 1. Mean (\pm SEM) incremental changes (Δ) in blood glucose in response to equal amounts of carbohydrate from a white-wheat-bread reference meal (\times) and test meals of whey (\circ), milk (\blacklozenge), cheese (\triangle), cod (\square), gluten-low (\blacktriangle), and gluten-high (\blacktriangledown) meals. A significant treatment effect ($P < 0.0001$) and treatment \times time interaction ($P < 0.0001$) were found at a given time. Values with different lowercase letters are significantly different, $P < 0.05$ (Tukey's test). $n = 12$ healthy subjects.

Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins¹⁻³

Am J Clin Nutr 2004;80:1246-53.

Mikael Nilsson, Marianne Stenberg, Anders H Frid, Jens J Holst, and Inger ME Björck

Le proteine del siero di latte inducono una spiccata secrezione di insulina, GLP-1 e di GIP

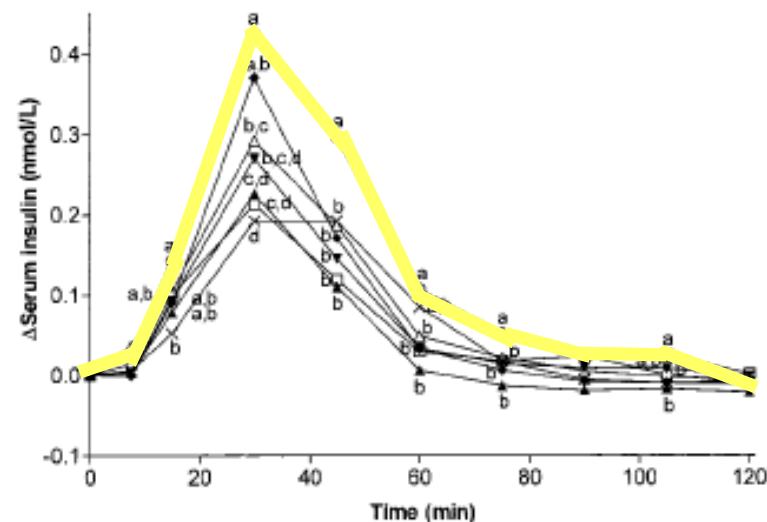


FIGURE 2. Mean (\pm SEM) incremental changes (Δ) in serum insulin in response to equal amounts of carbohydrate from a white-wheat-bread reference meal (\times) and test meals of whey (\circ), milk (\blacklozenge), cheese (\blacktriangle), cod (\square), gluten-low (\blacktriangleup), and gluten-high (\blacktriangledown) meals. A significant treatment effect ($P < 0.0001$) and treatment \times time interaction ($P < 0.0001$) were found at a given time. Values with different lowercase letters are significantly different, $P < 0.05$ (Tukey's test). $n = 12$ healthy subjects.

TABLE 6

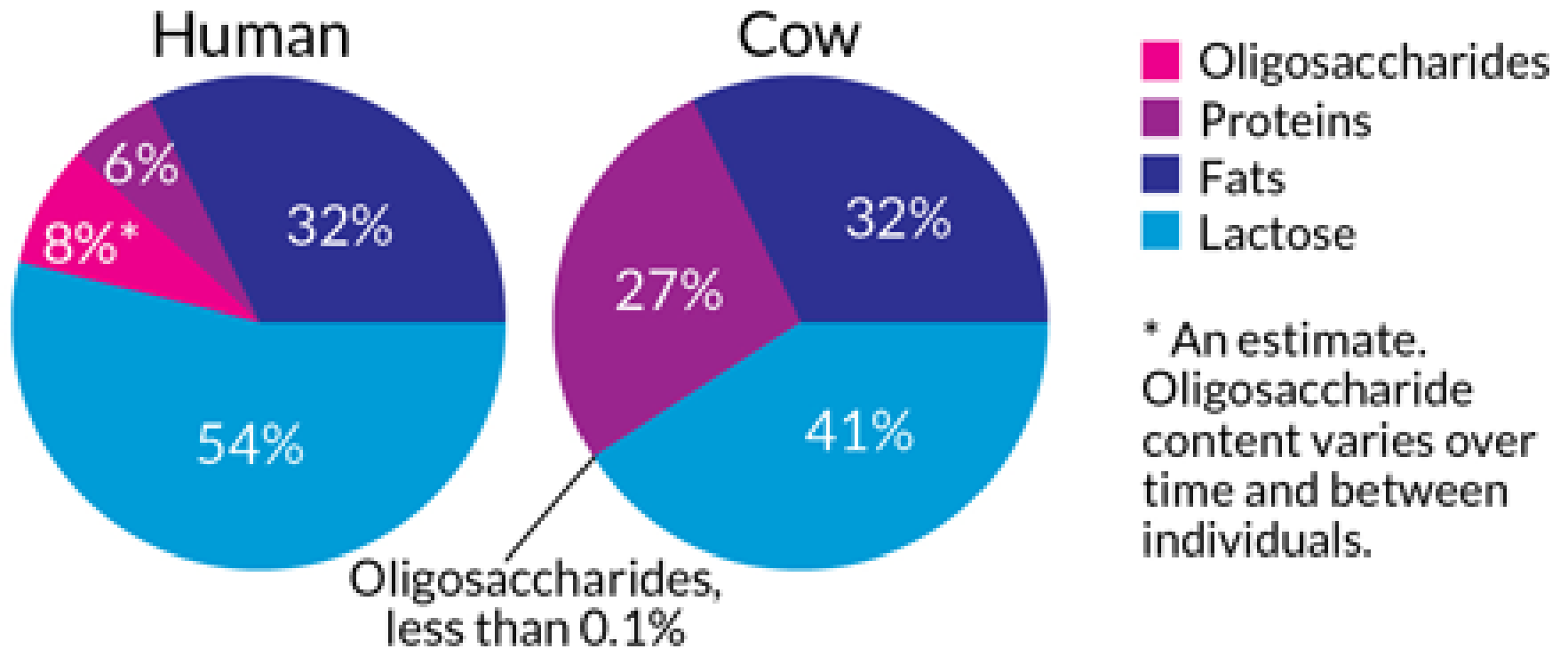
Postprandial glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) areas under the curve (AUCs) after the test meals and the white-wheat-bread (WWB) reference meal¹

Meal	GLP-1 AUC (0-45 min)	Change ²	
		%	%
WWB	253 \pm 61 ^{a,3}	—	—
Cod	281 \pm 72 ^a	11	-8
Milk	285 \pm 48 ^a	13	-8
Whey	289 \pm 77 ^a	14	67
Cheese	251 \pm 84 ^a	-1	21

¹ Values in the same column with different superscript letters are significantly different, $P < 0.05$ (ANOVA followed by Tukey's test).

² Change in postprandial response as a percentage of the WWB reference meal.

³ $\bar{x} \pm$ SEM (all such values).



Differenze tra latte bovino ed umano

- Il **latte bovino**, rispetto al latte umano, è iperproteico (+ **~4x**), ha un contenuto di **caseina di ~7x maggiore**, ed un contenuto di **minerali di ~3x**, anche se la quota totale di sostanze solide è simile.
- La rimozione dal latte bovino del surplus di caseine e di minerali aumenta il contenuto relativo di lattosio dal 50% al >75% della quota solida non lipidica, avvicinandosi alla composizione del latte umano.
- Infatti, la rimozione del surplus di caseina rappresenta un altro modo per modificare il rapporto tra proteine del siero e caseine portanrolo da **20:80** a **60:40** (~a quello del latte umano).

Total proteins

8.9 (~0.9%)

33.1 (~3.3%)

Human Milk (g/l)

Bovine Milk (g/l)

Casein

2.5

27.3

Whey protein

6.4

5.8

α -Lactalbumin

2.6

1.1

Lactoferrin

1.7

trace

β -Lactoglobulin

-

3.6

Lysozyme

0.5

trace

Serum albumin

0.5

0.4

Immunoglobulin A

1.0

0.03

Immunoglobulin G

0.03

0.6

Immunoglobulin M

0.02

0.03

Qual è l'efficacia del latte umano, vs. quello bovino, nella stimolazione della secrezione insulinica ?

Gunnerud et al. *Nutrition Journal* 2012, 11:83
<http://www.nutritionj.com/content/11/1/83>



RESEARCH

Open Access

The glycemic, insulinemic and plasma amino acid responses to equi-carbohydrate milk meals, a pilot- study of bovine and human milk

Ulrika Gunnerud^{1*}, Jens J Holst², Elin Östman¹ and Inger Björck¹

Table 1 Nutrient composition and serving sizes of the test meals

	WWB ¹	Whey ²	Casein ²	Bovine milk ²	Human milk ²
Starch (g)	25	-	-	-	-
Lactose (g)	-	25	25	25	25
Protein (g)	3.7	16.2	16.8	16.8	3.5
Fat (g)	2.5	7.4	7.7	7.6	5.7
Serving quantity (g)	250	490	510	510	379
Σ Carbohydrates (g)	25	25	25	25	25

¹ Solid food.

² Liquid foods.

Abstract

Background: Dairy proteins, in particular the whey fraction, exert insulinogenic properties and facilitate glycemic regulation through a mechanism involving elevation of certain plasma amino acids, and stimulation of incretins. Human milk is rich in whey protein and has not been investigated in this respect.

Method: Nine healthy volunteers were served test meals consisting of human milk, bovine milk, reconstituted bovine whey- or casein protein in random order. All test meals contributed with 25g intrinsic or added lactose, and a white wheat bread (WWB) meal was used as reference, providing 25g starch. Post-prandial levels in plasma of glucose, insulin, incretins and amino acids were investigated at time intervals for up to 2 h.

Results: All test meals elicited lower postprandial blood glucose responses, expressed as iAUC 0–120 min compared with the WWB ($P < 0.05$). The insulin response was increased following all test meals, although only significantly higher after whey. Plasma amino acids were correlated to insulin and incretin secretion (iAUC 0–60 min) ($P \leq 0.05$). The lowered glycemia with the test meals (iAUC 0–90 min) was inversely correlated to GLP-1 (iAUC 0–30 min) ($P \leq 0.05$).

Conclusion: This study shows that the glycemic response was significantly lower following all milk/milk protein based test meals, in comparison with WWB. The effect appears to originate from the protein fraction and early phase plasma amino acids and incretins were involved in the insulin secretion. Despite its lower protein content, the human milk was a potent GLP-1 secretagogue and showed insulinogenic properties similar to that seen with reconstituted bovine whey-protein, possibly due to the comparatively high proportion of whey in human milk.

Keywords: Amino acids, Bovine milk, GIP, GLP-1, Human milk, Whey protein

A parità di lattosio, il latte umano, pur con un contenuto proteico di ~1/5 rispetto al latte bovino, ha lo stesso effetto di stimolazione dell'insulina.

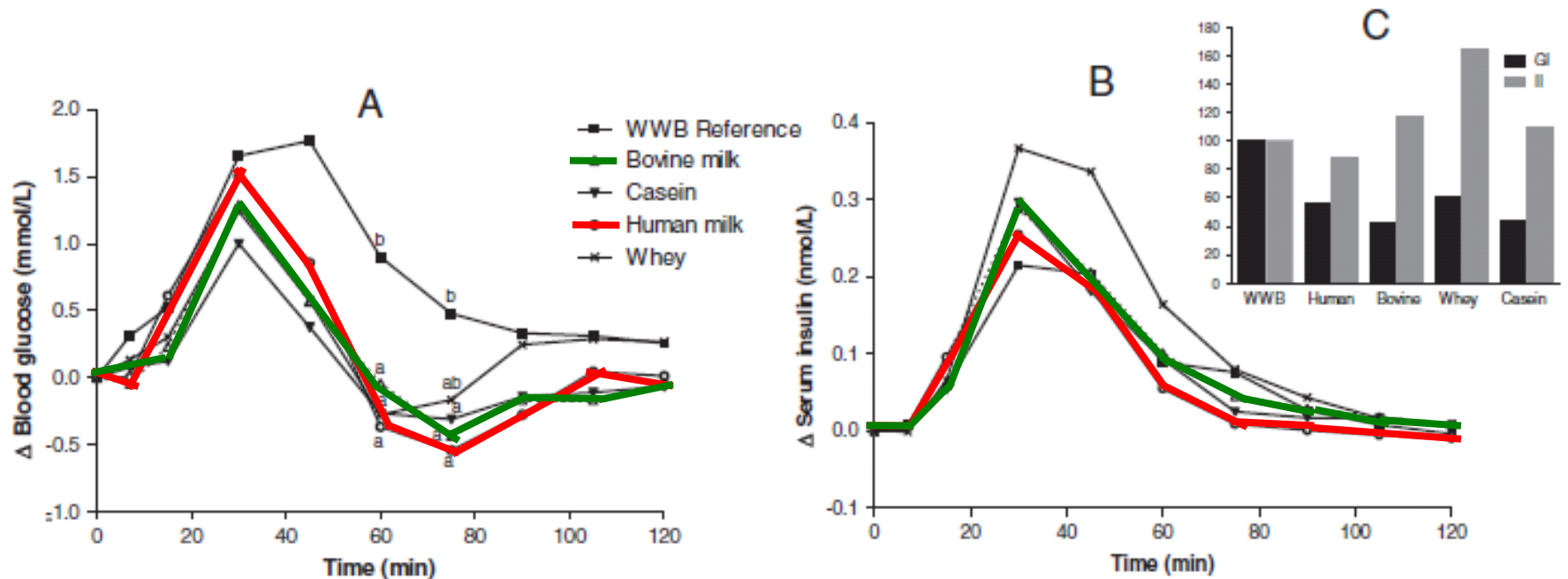


Figure 1 Incremental changes in plasma glucose and serum insulin. Mean incremental changes (Δ) in plasma glucose (A) and serum insulin (B) in response to equal amounts of carbohydrate. In (C) the GI and II (AUC) are displayed. For plasma glucose a significant treatment effect ($p < 0.0002$) and time \times treatment interaction ($p < 0.0265$) were found at a given time. Values with different lowercase letters are significantly different, $p \leq 0.05$ (Tukey's test). $n = 9$ healthy subject.

A parità di lattosio, il latte umano, pur con un contenuto proteico di ~1/5 rispetto al latte bovino, ha lo stesso effetto di stimolazione dell'insulina.

Table 3 Content of amino acids in the different meals

Amino acid mg/serving	Meal				
	WWB	Whey	Casein	Bovine milk	Human milk
Ala	144	760	449	500	125
Arg	80	387	525	525	129
Asp	55	1539	969	1097	273
Glu	149	2592	3341	3529	678
Gly	509	314	296	321	117
His	87	284	413	423	83
Ile	163	921	872	770	136
Leu	134	2117	1698	1668	368
Lys	191	1490	1214	1306	243
Phe	96	529	745	765	133
Pro	1344	760	1698	1734	337
Ser	98	573	765	796	136
Thr	144	715	638	689	152
Tyr	293	564	847	699	133
Val	111	760	974	1000	197

Maggiore
incremento degli
amino acidi
plasmatici dopo
ingestione di
latte di vacca vs.
umano a pari
livelli di
assunzione di
lattosio.

Gunnerud et al, Nutr. J 2012

RESEARCH

Open Access

The glyceemic, insulinemic and plasma amino acid responses to equi-carbohydrate milk meals, a pilot- study of bovine and human milk

Ulrika Gunnerud^{1*}, Jens J Holst², Elin Östman¹ and Inger Björck¹

Table 2 Postprandial incremental areas under the curve (iAUC 0–120 min) for plasma glucose, serum insulin, plasma GLP-1 and GIP

	Glucose ¹		Insulin ¹		GLP-1 ²		GIP ²	
	mmol · min	% ⁴	nmol · min	% ⁴	pmol · min	% ⁴	pmol · min	% ⁴
WWB	96.8 ± 13.6 ^a	0	10.1 ± 1.8 ^a	0	276.6 ± 118.6 ^a	0	1115.2 ± 271.5 ^a	0
Human milk	48.0 ± 7.6 ^b	-50	9.0 ± 1.6 ^a	-10	427.2 ± 131.9 ^a	+154	699.6 ± 151.1 ^a	-37
Whey	54.1 ± 11.7 ^b	-44	16.0 ± 2.6 ^b	+58	980.2 ± 167.8 ^b	+354	2717.3 ± 665.3 ^b	+244
Casein	35.1 ± 8.4 ^b	-64	10.4 ± 1.8 ^a	+3	444.9 ± 118.8 ^a	+180	1260.1 ± 259.2 ^a	+113
Bovine milk	40.6 ± 10.9 ^b	-58	11.7 ± 2.6 ^{ab}	+16	-	-	-	-

Values are means ± SEM. Values within the same column not sharing same letters are significantly different ($P < 0.05$).

¹n = 9 healthy subjects.

²n = 8 healthy subjects (WWB, whey) and n = 7 (casein, human milk).

⁴ Change in postprandial response as a percentage of the WWB reference meal.