

Composizione e potenzialità terapeutiche del latte di cammella



R. MINIERO¹, G.A. MAZZA¹, A. PASQUA³, T.R. DOLCEAMORE¹, F. ZURLO¹, A.M. MAHDI², D. BRITTI³

¹ Cattedra di Pediatria. Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

² Dipartimento di Pediatria. Università di Hargeisa-Somaliland

³ Centro Interdipartimentale Servizi Veterinari per la Salute Umana e Animale, Università Magna Graecia di Catanzaro

RIASSUNTO

È noto che il latte vaccino (LV) è una alternativa del latte materno (LM) quando l'allattamento al seno non è possibile o insufficiente. Purtroppo le proteine del LV, in particolare le caseine e la β -lattoglobulina, possono risultare allergizzanti nei lattanti dando luogo ad una patologia nota come l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV). Questo ha reso necessario individuare delle valide alternative alimentari o con latti di altri mammiferi o con latti "artificiali". Il latte di cammella (LC) per la sua composizione unica, essendo ad esempio privo di β -lattoglobulina, attira oggi un interesse via via crescente anche al fine di possibili utilizzi in medicina umana. Gli studi sulla composizione e sulle potenzialità terapeutiche del LC sono stati condotti principalmente dai ricercatori, soprattutto Arabi, Israeliani e Pakistani, di quelle aree dove la popolazione di cammelli è maggiormente presente. Gli studi, seppure su casistiche limitate, suggeriscono sia la differenza immunologica tra il LV e il LC sia come il LC potrebbe essere utilizzato con successo in patologie come la APLV, il diabete mellito (DM) tipo 1 e 2, l'autismo, la steatosi epatica, il morbo di Crohn e la diarrea.

Dai primi mesi del 2013, sia la Food and Drug Administration (FDA) che il Dipartimento per la Salute e la Politica dei Consumatori della Commissione Europea hanno concluso le procedure di autorizzazione per il commercio e l'uso di LC nei rispettivi territori, rendendo più facile il reperimento del prodotto in Europa.

Pertanto abbiamo ritenuto utile partendo dalla bibliografia, descrivere le caratteristiche principali del LC e quanto è stato studiato in campo medico relativamente all'utilizzo di questo latte.

PAROLE CHIAVE

Latte di cammella, composizione chimica, patologie infantili, APLV, diabete.

INTRODUZIONE

Il Latte materno (LM), nella specie umana, contiene tutti i principi nutritivi essenziali per la crescita e lo sviluppo psicofisico del nascituro e, pertanto, costituisce l'alimento ideale. Il LM è quindi consigliato come alimento esclusivo per i primi 5-6 mesi di vita e dopo lo svezzamento, in aggiunta, per tutto il primo anno ed oltre. Nei casi in cui l'allattamento materno non sia possibile o sia insufficiente è necessario ricorrere all'allattamento artificiale con "latti formulati" derivati dal latte vaccino (LV) nei primi 12-24 mesi e solo successivamente introdurre il LV intero. Purtroppo il 2-6% dei bambini sviluppa un'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV)¹, presenti inalterate anche nei latti artificiali. In questi casi si deve ricorrere a "latti speciali" composti da idrolizzati proteici o soluzioni aminoacidiche² che tuttavia, oltre ad essere costosi, hanno scarsa palatabilità. In passato è stato indicato come possibile sostituto del LV il latte di soia¹, ma è stato dimostrato come il 10-20% dei bambini con APLV non tolleri i derivati della soia^{3,4}. In alternativa al LV sono stati proposti, a seconda della disponibilità sul territorio, il latte di

bufala, di pecora, di cavalla e soprattutto di capra e di asina⁵. Tuttavia, diversi Autori⁶ hanno dimostrato come bambini con APLV rimangono intolleranti anche alle proteine del latte di altra specie per l'instaurarsi di una cross-reazione immunologica. Tra i mammiferi il cui latte potrebbe rappresentare una utile risorsa nei soggetti allergici, vi è quello di cammella (LC). Questa specie è ben rappresentata a livello mondiale con una popolazione che, secondo i dati della Food and Agriculture Organization (FAO), si aggira attorno a circa 20 milioni di esemplari⁷. Al genere *Camelus* appartengono due specie differenti presenti in due grandi aree pastorali dell'Africa e dell'Asia. Il Cammello Dromedario (*Camelus dromedarius*), ad una gobba e che vive prevalentemente in aree desertiche del Medio Oriente, Africa del Nord e Orientale, Asia del Sud e Orientale e Australia dove i Cammelli dromedari della penisola arabica sono stati importati nell'800 dagli inglesi. L'altra specie è costituita dal Cammello Bactriano (*Camelus bactrianus*), a due gobbe, presente in climi più temperati come Cina del Nord e Orientale, Sud della Russia e Asia Minore, Mongolia e Kazakistan⁸.

Il LC ha impiego alimentare per l'uomo, sia come prodotto pastorizzato che in forma di latticini. La disponibilità del prodotto, nelle aree dove questo è presente, ha determinato l'avvio di trial per il suo impiego in varie patologie dell'uomo. Diversi ricercatori, soprattutto Arabi, Israeliani e Pakistani, hanno presentato, seppure su casistiche limitate, inte-

Autore per la corrispondenza:
Roberto Miniero (roberto.miniero@unicz.it).

ressanti studi che dimostrano sia la differenza immunologica tra il LV e il LC⁹ sia come il LC potrebbe essere impiegato con successo in patologie come la APLV^{10,11}, il diabete mellito (DM) tipo 1 e 2¹²⁻¹⁶, l'autismo¹⁷, la steatosi epatica¹⁸, il morbo di Crohn e la diarrea¹⁹.

Dai Paesi dove le due specie di cammello sono presenti, l'interesse si è trasferito anche nei Paesi occidentali. Dai primi mesi del 2013, sia la Food and Drug Administration (FDA) che la Commissione Europea (Dipartimento per la Salute e la Politica dei Consumatori) hanno concluso le procedure di autorizzazione per il commercio e l'uso di LC nei rispettivi territori. In Europa, le colonie di cammelli che possono sostenere la richiesta del prodotto fresco sul territorio comunitario sono in numero molto limitato e prevalentemente costituite dalla specie Cammello Dromedario. Per questo motivo ci è sembrato interessante, a partire dalla bibliografia, illustrare le principali caratteristiche del latte di cammello dromedario (LCD) prima di tutto ai tecnici (Medici veterinari, Tecnici di laboratorio, ecc.), che si troveranno ad effettuare le verifiche per l'immissione al consumo, e ai professionisti della sanità, pediatri, dietisti e nutrizionisti, che devono familiarizzare con le potenzialità alimentari e terapeutiche del prodotto.

CARATTERISTICHE ORGANOLETTICHE, COMPOSIZIONE E VALORE NUTRIZIONALE

Il LCD si presenta generalmente opaco, di colore bianco e aspetto schiumoso quando viene agitato leggermente^{20-22,24}. Il LCD normalmente ha un sapore dolce e deciso ma, a volte, può risultare anche salato e questi cambiamenti del gusto sono probabilmente dovuti al tipo di foraggio presente nelle aree desertiche²³ e alla disponibilità di acqua potabile⁸. La composizione del LCD e del latte di Cammello Bactriano (LCB) è stata oggetto di numerosi studi e, nel 2009, ben 82 di questi sono stati utilizzati per una meta-analisi che ha confermato l'esistenza di differenze tra specie ovvero tra le aree di allevamento²⁵.

Nel 2010, AL-Haj e Kanhal a partire da questa meta-analisi, hanno estratto i dati per il LCD dal 1980 al 2009 ottenendo i valori medi di proteine (3,1% ± 0,5), grasso (3,5 ± 1), lattosio (4,4% ± 0,7), ceneri (0,79% ± 0,07) e solidi totali (11,9% ± 1,5). Questi valori sono comunque differenti da quelli ottenuti da altri Autori per LCD in Arabia Saudita e riportati nello stesso lavoro²⁶.

Le oscillazioni dei valori medi delle principali componenti del LCD vengono giustificate con diversi fattori come il periodo dell'anno, le procedure analitiche utilizzate, l'area geografica di allevamento/pascolo, lo stadio di lattazione, l'età e il numero di parti²³.

Ad esempio, il contenuto in grasso del LCD è maggiore per i cammelli che vivono nell'Africa orientale rispetto quelli che vivono nel resto dell'Africa e in Asia occidentale²⁵. Anche l'assunzione di acqua influenza la composizione del LCD, uno studio ha provato come tutti i suoi componenti, eccetto il lattosio, hanno massima concentrazione a metà inverno e minima in estate²⁷, mentre un altro studio ha riportato come il contenuto in grasso in cammelli assetati si abbassa dal 4,3 al 1,1% per l'aumento del contenuto in acqua²². Il cammello assetato, pertanto, diminuisce la produzione di solidi totali nel latte.

Proteine

Il contenuto totale di proteine del LCD ha una ampia variabilità di range (dal 2,15 al 4,9%) che può essere giustificata dalla razza studiata (la razza Majaheim ha un tenore proteico maggiore delle razze Wadah e Hamra) e dalla stagionalità con valori più elevati in dicembre (2,9%) rispetto ad agosto (2,48%)^{27,28}.

Caseine

Il 52-87% delle proteine totali nel LCD è rappresentato dalle caseine (CN)²³. Di queste la principale è la β -CN seguita dalla α _s-CN, rispettivamente il 65 e il 21%, mentre nel LV sono il 36 e il 38%^{29,30}.

L'elevata percentuale di β -CN rende il LCD simile a quello umano ed è responsabile dell'alta digeribilità e minore incidenza di allergie nel neonato essendo più sensibile all'idrolisi peptica rispetto all' α _s-CN^{31,9}.

La κ -CN nel LCD rappresenta il 3,47% delle CN totali rispetto al 13% nel LV^{29,30}. La κ -CN vaccina coagula il LCD meno prontamente rispetto alla rennina di cammello³² e questo potrebbe dipendere da differenze nei siti di idrolisi tra le due CN³³. Infine, le proteine del LCD hanno maggiori dimensioni e minore mobilità elettroforetica rispetto alle proteine del LV⁸.

Proteine sieriche

Le proteine sieriche sono il secondo maggiore componente del LCD raggiungendo il 20-25% delle proteine totali. Mentre nel LV le principali proteine sieriche sono la β -lattoglobulina (50%) e l' α -lattoalbumina (25%), nel LCD è rilevante solo la seconda in quanto questo latte, come avviene per il LM, manca di β -lattoglobulina⁹.

Altre proteine sieriche presenti nel LCD sono: lisozima, siero albumina, lattoferrina, immunoglobuline e peptidoglicano³⁴ (Tab. 1). La lattoferrina nel siero di LCD, a differenza che in altre specie, rilascia il ferro dal suo lobo C a pH 6-7 e dal suo lobo N a pH 3-4³⁵.

Il siero di LCD, a differenza del siero di LV, dopo coagulazione mantiene un colore bianco e questo è stato giustificato per l'aumentata concentrazione di piccole particelle e globuli di grasso³⁶ ovvero per la bassa concentrazione in riboflavina³⁷. Se paragonato al LV il LCD mostra scarsa stabilità ad elevate temperature, fino a 140°C, per l'assenza della β -lattoglobulina e la scarsità di κ -CN³⁸. Tuttavia il siero di LCD è più stabile che quello vaccino o bufalino^{39,40}.

Infine la denaturazione delle proteine di siero nel LCD a 80°C per 30 minuti è inferiore (32-35%) rispetto a quanto avviene per le proteine del siero di LV (70-75%)³⁸.

Grassi

Una forte correlazione positiva è stata riscontrata nel LCD tra grasso e contenuto proteico²⁷. Il tenore di grassi del LCD è compreso tra 1,2 e 6,4%²⁵ con una media di 3,5 ± 1,0%²⁶. Nel latte prodotto da cammelli assetati il tenore di materia grassa diminuisce dal 4,3 all'1,1%²².

Il grasso del LCD, rispetto al LV, presenta: un minore contenuto di carotene⁴¹, che potrebbe giustificare il suo colore più bianco, piccole quantità di acidi grassi a catena corta⁴² e un maggiore contenuto di acidi grassi a lunga catena⁴³. Nel LCD, allo stesso modo, risultano più alti i valori medi di acidi grassi insaturi (43%) specialmente acidi grassi essenziali²⁷. Il valore medio del contenuto di colesterolo del grasso del LCD (34,5 mg 100 g⁻¹) è superiore a quello del grasso del LV (25,63 mg 100 g⁻¹)⁴³.

Tabella 1 - Valori dei principali fattori antimicrobici nel LCD e nel latte umano.

Fattori antimicrobici	Latte di cammella	Latte umano
Valori \pm SD		
Immunoglobuline (mg/ml)	1,54 \pm 0,032	1,14 \pm 0,055
Lattoferrina (mg/ml)	0,24 \pm 0,035	1,95 \pm 0,050
Lisozima (mg/ml)	0,06 \pm 0,02	0,65 \pm 0,045

Tabella 2 - Contenuto di proteine, grasso e lattosio nel latte di diverse specie.

Latte 100 gr	Proteine gr	Lattosio gr	Grasso gr
Umano	1,94	6,45	2,1
Vaccino	3,3	4,9	3,6
Asina	1,5	6,2	1,5
Cammella	3,46	4,86	4
Capra	4	4,5	4,3

Il punto di fusione e la temperatura di solidificazione del LCD sono risultati più elevati nel LCD (rispettivamente 41,9 \pm 0,9 °C e 30,5 \pm 2,2 °C) rispetto al LV (rispettivamente 32,6 \pm 1,5 °C e 22,8 \pm 1,6 °C, rispettivamente)^{42,44} (Tab. 2). Questo può dipendere dal fatto che, come riportato precedentemente, il grasso del LCD contiene una quantità inferiore di acidi grassi a catena corta (C4-C12) e una maggiore quantità di acidi grassi a catena lunga (C14-C22) rispetto al grasso di LV⁴⁵.

Lattosio

Il contenuto di lattosio del LCD rientra in un range molto ampio, variando dal 2,40 al 5,80% con una media di 4,4 \pm 0,7%²⁵. Questa variabilità è attribuibile, probabilmente, al tipo di foraggio presente nelle aree desertiche²³ e, comunque, resta invariato nell'arco di una stagione²⁷ essendo legato alla razza²⁷ e alle condizioni di idratazione o disidratazione²².

Contenuto di minerali

Il contenuto totale di minerali, espresso come ceneri totali, nel LCD varia da 0,60 a 0,90% con un valore medio di 0,79 \pm 0,07%²⁵. Le variazioni nel contenuto totale di minerali, come riportato precedentemente, sono attribuibili a differenze nell'alimentazione, procedure analitiche²⁸, assunzione di acqua²⁷, e variano anche tra le razze, come Majaheim, Najdi, Wadah e Hamra^{28,46}.

Il LCD è ricco di cloruro²³ che proviene dal foraggio disponibile che, come avviene per le piante del genere *Atriplex* e *Acacia*, può contenere un alto contenuto di sale⁴⁷. Nei cammelli disidratati la riduzione dei principali componenti del latte e l'aumento del contenuto di cloruro potrebbe essere un altro fattore responsabile del sapore salato²². Nel LCD il contenuto in minerali quali sodio, ferro, potassio, rame, manganese è sostanzialmente superiore a quello riportato per il LV^{28,48}, mentre, i valori di calcio, fosforo e magnesio del LCD sono sostanzialmente identici tra i due latte⁴⁸.

Vitamine

Diversi studi riportano che il LCD contiene varie vitamine come la vitamina C, A, E, D e quelle del gruppo B^{27,41,48,49}. In particolare il LCD è una ricca fonte di vitamina C il cui con-

tenuo è da tre⁴⁹ a cinque volte⁴¹ superiore a quello del LV. Riguardo ad altre vitamine, il LCD ha un contenuto maggiore di niacina (B3)^{27,48} rispetto al LV, mentre il contenuto di vitamina A e di riboflavina è inferiore^{41,48,49}. Per quanto riguarda le concentrazioni medie di acido pantotenico, acido folico e vitamina B12, queste variano a seconda della razza con concentrazioni maggiori del LV²⁷ nella razza Jordan ed inferiori nella razza Najdi⁴⁸. Infine, le concentrazioni di tiamina (B1) e piridossina (B6) nel LCD sono paragonabili a quelle presenti nel LV^{27,48}, così come la concentrazione di vitamina E⁴⁹. Secondo la United States Department of Agriculture (USDA) (2009)⁵⁰, il LCD (250 ml) fornisce ad un adulto circa il 15,5% di cobalamina (B12), 8,25% di riboflavina (B2), 5,25% di vitamina A e 10,5% di acido ascorbico (vitamina C), tiamina (B1) e piridossina (B6) della Dose Giornaliera Raccomandata. In confronto, il LV (250 mL) fornisce ad un adulto circa il 43,5% di cobalamina (B12), 36% di riboflavina (B2), 11,5% di piridossina (B6), 3,5% di acido ascorbico (vitamina C) e il 9% di vitamina A e tiamina (B1) della Dose Giornaliera Raccomandata.

NUTRACEUTICA

In Europa e America non esistono trials clinici controllati sull'effettiva potenzialità del LC perché, come accennato in precedenza, solo da pochi mesi la Comunità Europea e la FDA ne hanno autorizzato la commercializzazione. I dati disponibili sono quindi limitati a studi effettuati in laboratorio su animali e su un numero esiguo di pazienti in Paesi extra-europei.

Studi su animali

Soboui et al. (2010) hanno studiato gli effetti di varie dosi di LC in cani resi diabetici con l'uso di alloxano. Sono stati arruolati all'inizio tre gruppi di cani: due composti da quattro cani diabetici ciascuno ai quali è stato somministrato LC o di mucca, e uno composto da quattro cani sani trattati con LC e usato come controllo. Ciascun animale è stato trattato con 500 ml di latte al giorno. In una seconda fase altri due gruppi di quattro cani diabetici ciascuno, sono stati arruolati per comparare gli effetti di tre diverse dosi di LC: 100 ml, 250 ml e 500 ml. Dopo la terza settimana, i cani trattati con LC hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della glicemia e della concentrazione totale delle proteine. Per i livelli di colesterolo, è stata evidenziata una riduzione dei livelli ematici a partire dalla seconda settimana. Non vi è stata una differenza significativa nella glicemia, colesterolemia, e concentrazione totale delle proteine in cani che bevevano 250 e 500 ml di LC. I cani trattati con 100 ml non hanno mostrato nessun miglioramento ematochimico. Tali effetti positivi si sono inoltre mantenuti stabili anche dopo la fine del trattamento, con variazioni in accordo alla quantità di latte somministrata⁵¹.

Korish e Arafah (2013) hanno valutato, invece, gli effetti del latte di cammella sulle alterazioni biochimiche e cellulari epatiche indotte da una dieta ricca di grassi e colesterolo, in particolare nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Settanta topi maschi sono stati divisi in quattro gruppi: quello di controllo (C) assumeva una dieta standard, un secondo gruppo assumeva una dieta standard più LC (CLC), un terzo gruppo assumeva una dieta ricca di grassi e colesterolo

(COL), e infine un quarto gruppo veniva alimentato come il precedente con l'aggiunta del LC (COLLC). Il gruppo COL ha sviluppato caratteristiche simili a quelle della steatoepatite non alcoolica (NASH), caratterizzata da steatosi epatica, infiltrazione cellulare infiammatoria nel tessuto epatico, alterazione funzionale epatica e aumento del colesterolo totale, trigliceridi, LDL, VLDL, indice aterogenico (AI), glicemia, resistenza all'insulina (IR), e livelli di melondialdeide (MDA). Inoltre, nel gruppo COL sono diminuiti l'attività antiossidante della catalasi (CAT) e del glutatione (GSH) e i livelli di HDL-colesterolo. L'assunzione di LC per 8 settimane ha ridotto l'accumulo epatico di grassi e l'infiltrazione di cellule infiammatorie, ha preservato la funzione epatica, aumentato i livelli di GSH e l'attività della CAT, ridotto i livelli di MDA, e migliorato il profilo lipidico, l'AI, l'IR in animali del gruppo COLLC. Perciò, il consumo regolare di LC potrebbe rappresentare una soluzione naturale contro la NAFLD indotta da una dieta ricca di grassi. Nessuna differenza significativa fra il gruppo C ed il gruppo CLC¹⁸.

Studi clinici

A) TRATTAMENTO DELL'APLV

Il latte vaccino contiene diverse proteine classificate in caseine (80%) e sieroproteine (20%) che possono scatenare reazioni allergiche, IgE mediate e più raramente non-IgE mediate. Alcune di queste proteine sono considerate, infatti, allergeni primari o maggiori, altre allergeni minori, altre ancora non hanno alcun potere allergenico. Nella maggior parte dei casi l'APLV è sostenuta dalla β -lattoglobulina e, in misura minore, dalla caseina. L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) interessa circa il 3% dei bambini di età inferiore ai tre anni e rappresenta la più frequente allergia alimentare del lattante. Benché nella maggior parte dei bambini (85%) l'APLV regredisca entro il 5° anno di vita, circa il 15% dei pazienti con una forma IgE-mediata mantiene l'allergia anche nella seconda decade⁵².

Il principio fondamentale del trattamento dell'APLV è rappresentato dall'eliminazione delle proteine del latte vaccino dalla dieta, garantendo al contempo un adeguato apporto nutrizionale. Formule di soia e di riso, idrolizzati di soia e di riso, non sono più considerate valide opzioni nel trattamento della APLV⁵³⁻⁵⁷. Gli idrolizzati estensivi di latte vaccino, che peraltro mostrano una variabile attività allergenica residua^{58,59}, garantiscono una buona crescita staturo-ponderale ma, l'elevato costo e la scarsa palatabilità ne minano la compliance⁶⁰. Secondo le linee guida dell'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN) e dell'European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) e dell'American Academy of Pediatrics (AAP), recentemente riprese dalle linee guida DRACMA dell'Organizzazione Mondiale contro le allergie (WAO), soltanto le formule a base di aminoacidi liberi (AAF) possono essere considerate non allergeniche⁶¹⁻⁶⁵. Il LC presenta innumerevoli similitudini con il LM e, considerato il particolare contenuto di proteine, esso potrebbe rappresentare un ottimo sostituto del LV e dei lattini ipoallergenici nel trattamento dell'APLV.

Nel 2005 Shabo et al. (Israele) hanno testato il LC su 8 bambini con APLV, e sintomi che variavano dall'alvo diarroico al vomito, dall'eruzione cutanea all'asma. Già dopo 24 ore dall'assunzione del LC molti dei sintomi erano diminuiti e, dopo 4 giorni, i sintomi erano completamente scomparsi e a 30

giorni dall'avvio del trattamento non venivano segnalate reazioni allergiche. Gli autori concludevano pertanto che il LC ha un effetto terapeutico sui soggetti con APLV e che ulteriori studi comunque dovevano essere condotti per confermare tale teoria¹⁰. In un altro studio Ehlal et al. 2011 (Qatar), hanno seguito, dall'Aprile 2007 al Febbraio 2010, 35 bambini (23 maschi e 12 femmine), di età compresa tra 4 e 126 mesi, con APLV, diagnosticati tramite prick-test positivo, (incremento degli eosinofili e delle IgE totali e specifiche) e, che presentavano sintomi quali orticaria (65,7%), dermatite atopica (48,6%), shock anafilattico (27,7%), scarsa crescita per ridotto introito nutritivo (22,9%) e vomito cronico (14,3%). I bambini erano sottoposti perciò a prick-test con LC e, se negativo, veniva somministrato loro questo stesso latte come alternativa. Anche in questo caso gli autori concludevano affermando che il LC può rappresentare un'ottima alternativa al LV per il trattamento dell'APLV vista la rapida regressione della sintomatologia clinica¹¹. In conclusione la composizione proteica del LC, soprattutto l'assenza di β -lattoglobulina, ne fa un candidato molto interessante nel trattamento dell'APLV e, gli studi clinici, quantunque limitati, sembrano convalidare i presupposti teorici.

B) DM

Il DM è una patologia in aumento nei soggetti di età pediatrica (incidenza tra l'8 ed il 13/100000 abitanti per anno, con un incremento di circa il 3% all'anno). Nella maggioranza dei casi si tratta della forma insulino-dipendente (tipo 1) immunomediata; dati recenti evidenziano anche un incremento delle forme di DM tipo 2 (non insulino-dipendente) caratterizzate soprattutto da resistenza all'insulina e legate, il più delle volte, ad un eccesso ponderale.

Nel 2007 Agrawal et al. (Pakistan) hanno riportato una bassa prevalenza di diabete nelle comunità Raika del nord-ovest del Rajasthan attribuendone il merito al consumo del LC. In particolare, in questo studio, sono stati arruolati 2099 partecipanti provenienti da differenti villaggi del nord-ovest del Rajasthan, delle comunità Raika e non-Raika, che consumavano o meno LC. Sono stati registrati i parametri demografici, clinici, antropometrici ed è stato effettuato l'OGTT in tutti gli individui per diagnosticare eventuali alterata glicemia a digiuno (IFG), alterata tolleranza al glucosio (IGT), e diabete mellito (DM). La prevalenza di diabete nella comunità Raika che consumava LC (n=501) era 0%; in quella che non consumava tale latte (n=554) era 0,7%; nella comunità non Raika che consumava LC (n=515) era 0,4% mentre in quella non Raika che non ne faceva uso (n=529) era 5,5%. L'analisi statistica mostrava come il consumo di LC fosse associato ad una importante riduzione della prevalenza del diabete in quell'area¹².

Sempre Agrawal et al. partendo da tali presupposti hanno investigato gli effetti del LC sul controllo glicemico e la richiesta di insulina in pazienti con DM 1. In questi pazienti, infatti, il trattamento principale è l'insulina terapia e, sebbene quella iniettabile assolva al suo scopo, essa è associata a molteplici svantaggi terapeutici come l'iperinsulinemia, il dolore e il disagio. Svariati tentativi sono stati compiuti per trovare metodi alternativi di somministrazione di insulina attraverso vie non invasive. Fra queste, la somministrazione orale sarebbe quella preferibile, poiché offre vantaggi significativi in termini di efficacia terapeutica e compliance dei pazienti. Inoltre, poiché l'insulina così somministrata passa

attraverso il fegato prima di entrare nella circolazione sistemica, potrebbe avere la capacità di mimare l'effetto dell'insulina secreta dal pancreas inibendo la gluconeogenesi. Il LC potrebbe rappresentare una di queste alternative. Una delle sue proteine ha infatti molte caratteristiche che la rendono simile all'insulina umana e, poiché il LC non forma coaguli nell'ambiente acido, esso ne faciliterebbe il passaggio rapido nell'intestino e quindi l'assorbimento. Il saggio Radioimmunologico (RIA) del LC ha evidenziato un'alta concentrazione di insulina che è 52,03 U/l, molto di più rispetto al latte di mucca che ne contiene solamente 16,32 U/l. Anche nel LM la concentrazione è significativa (60,23 U/l) ma non è disponibile, probabilmente a causa della coagulazione nello stomaco. I pazienti con DM 1 arruolati sono stati ventiquattro, suddivisi in due gruppi: uno, utilizzato come campione, in cui i partecipanti sono stati trattati con la terapia consueta ovvero dieta, esercizio e insulina; il secondo in cui, in aggiunta, hanno ricevuto anche 500 ml di LC al giorno per 24 mesi. Dopo due anni di studio, un aumento di BMI è stato osservato in entrambi i gruppi, attribuibile alla crescita adolescenziale sostenuta da un buon controllo glicemico. La riduzione nei livelli medi di glicemia a digiuno è stata osservata nel Gruppo II, con un significativo decremento delle dosi d'insulina richieste, mentre nel Gruppo I c'è stato un aumento significativo della richiesta insulinica. In tre pazienti diabetici del Gruppo II, il fabbisogno insulinico si è ridotto addirittura a zero nella parte finale dello studio. Miglioramenti nei livelli di HbA1c sono stati più pronunciati nel Gruppo II rispetto al gruppo controllo (Fig. 1). La ragione esatta che sottende a tale riduzione (46,15%) rimane sconosciuta. Secondo gli autori potrebbe essere dovuta agli effetti insulinosimili, regolatori e immunomodulatori del LC sulle beta cellule¹³. Beg et al. (1986) hanno evidenziato inoltre come le sequenze amminoacidiche di molte proteine contenute nel LC siano ricche di emicistina che conferirebbe somiglianza di superficie con i peptidi della famiglia dell'insulina⁶⁶. Nessun importante evento ipoglicemico né effetti indesiderati sono stati osservati nel gruppo trattato con LC, dimostrandone perciò una buona accettabilità e sicurezza¹³. Solo un caso di anafissi

selettiva alle proteine del LC è stato finora riportato in letteratura⁶⁷. Il LC contiene dunque livelli di insulina più alti rispetto al latte di altri animali ma, per essere biologicamente attiva, questa dovrebbe essere assorbita completamente nella cavità orale o protetta dagli enzimi proteolitici nello stomaco e assorbita successivamente nell'intestino. La letteratura suggerisce le seguenti possibilità: 1. l'insulina nel LC possiede particolari proprietà che la rendono più facilmente assorbibile nella circolazione o resistente alla proteolisi; 2. l'insulina è incapsulata in particolari nano particelle (vescicole lipidiche) che rendono possibile il suo passaggio attraverso lo stomaco nella circolazione sanguigna; 3. l'esistenza di qualche altro elemento che rende il LC anti-diabetico.

Ajamaluddin et al. 2012 (Arabia Saudita) si sono avvalsi di tecniche di bioinformatica per studiare il ruolo e le caratteristiche dell'insulina presente nel LC. I modelli 3D dell'insulina umana e di cammella sono essenzialmente gli stessi, come predetto dal server I-TASSER. L'insulina di cammella differisce da quella umana per quattro mutazioni e da quella di bufalo e bovino solo per una. Nessuna di queste altera la specificità nei confronti degli enzimi digestivi e perciò l'insulina di cammella come quella umana, bovina, di capra, bufalo, pecora e maiale, quando a contatto con le proteasi del tratto digerente, viene completamente degradata. Per raggiungere integra l'intestino dovrebbe essere preservata intatta nello stomaco. Una spiegazione possibile può essere ritrovata nelle caratteristiche uniche del LC. Esso, infatti, non coagula facilmente a pH basso, ha una buona capacità tampone, ha proporzioni differenti di caseine e acidi grassi e produce micelle lipidiche più larghe rispetto a quanto osservato nei latte degli altri mammiferi. Si può ipotizzare che l'insulina venga incapsulata in tali micelle e passi attraverso lo stomaco direttamente nell'intestino. Ci sono inoltre evidenze per cui le micelle lipidiche diventino più larghe nel latte di mucche esposte ad elevate temperature e deprivazione di acqua. Nel clima del deserto i cammelli sono sottoposti ad entrambe le condizioni e ciò spiegherebbe l'unicità del loro latte. Non si ha comunque certezza della presenza d'insulina in tali micelle sebbene, altre nanoparticelle, siano già state usate dall'uomo per la somministrazione di proteine per via orale. In sintesi la sequenza, la somiglianza di struttura con insuline di altre specie animali e la revisione della letteratura, suggeriscono che l'insulina del LC non sembra possedere alcuna proprietà tale da renderla resistente alla proteolisi o facilitarne l'assorbimento. Non si può comunque escludere che l'insulina, se incapsulata in nanoparticelle, possa superare la barriera intestinale ed essere assorbita intatta nella circolazione sanguigna. Infine è anche possibile che il LC contenga piccole molecole di carattere regolatorio "insulino-simili" o con proprietà anti proteolitiche¹⁴.

Agrawal et al. 2011 hanno anche studiato gli effetti del LC sulla sensibilità all'insulina e il controllo glicemico in soggetti normali e pazienti con DM II appartenenti alle comunità Raika e non Raika. In particolare ventotto maschi, Raika e non Raika, sono stati divisi in due gruppi: non diabetici e diabetici. I soggetti sani sono stati trattati con LV e quelli diabetici con LC e, dopo un mese di sospensione, i due trattamenti sono stati interscambiati per altri tre mesi. Il risultato è stato che nei diabetici di tipo II il LC riduce la glicemia a digiuno, quella post-prandiale e l'HbA1c. Le AUC-insulina e AUC-glucosio sono anche diminuite significativamente in-

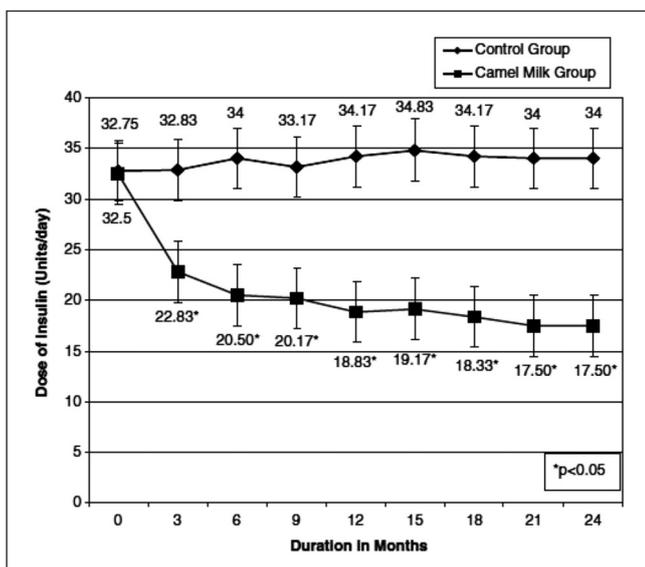


Figura 1 - Dose media di insulina nel gruppo controllo ed in quello trattato con LC¹³.

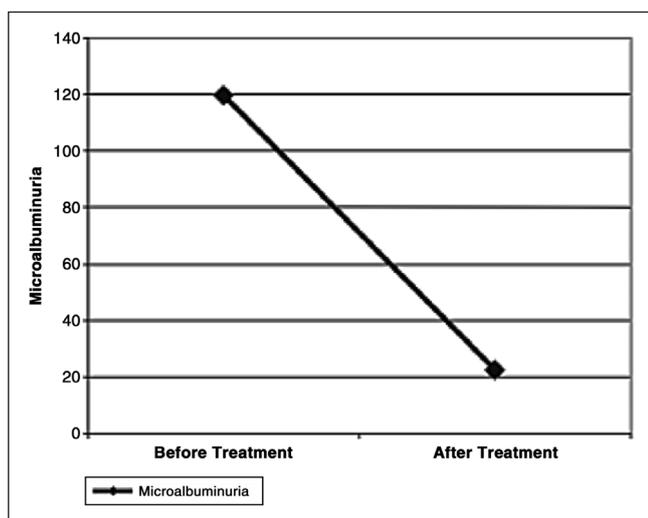


Figura 2 - Effetti del LC sulla Microalbuminuria¹⁶.

sieme all'HOMA-IR¹⁵. Il LC si è dimostrato anche efficace nel controllo delle complicanze d'organo del DM.

Agrawal et al., 2009, hanno effettuato uno studio per determinare l'efficacia del LC nella nefropatia diabetica. Venti-quattro pazienti diabetici di tipo I sono stati selezionati in maniera random escludendo i pazienti con pregresse complicanze metaboliche acute. I pazienti sono quindi stati sottoposti ad un "periodo di preparazione" di 1 mese, durante il quale sono stati guidati al raggiungimento del miglior controllo glicemico possibile attraverso la dieta, un regime di esercizio fisico adeguato e standardizzato, e la somministrazione di una quantità di insulina atta a mantenere costantemente normali livelli di glicemia. Alla fine di questo periodo è stata effettuata una valutazione di base che includeva HbA1c, la dose di insulina somministrata, la glicemia media, la microalbuminuria, il profilo lipidico, C-peptide e insulinenemia. Tali pazienti sono stati trattati successivamente con LC (500 ml/die) in aggiunta alle altre cure per sei mesi. Il risultato è stato un significativo miglioramento della microalbuminuria (da $119,48 \pm 1,68$ a $22,52 \pm 2,68$; $p < 0,001$) dopo aver ricevuto il LC per sei mesi (Fig. 2). È stato altresì rilevato un lieve aumento del BMI medio (da $18,52 \pm 0,73$ a $19,43 \pm 0,81$). La dose media d'insulina per ottenere il controllo glicemico si è significativamente ridotta (da $41,61 \pm 3,08$ a $28,32 \pm 2,66$; $p < 0,01$). È stato inoltre osservato un cambiamento importante del profilo lipidico. La dose giornaliera di insulina prima del trattamento con il latte era $93,50$ U/kg e dopo il trattamento $60,64$ U/kg. Il LC mostra quindi un rilevante effetto ipoglicemizzante quando aggiunto al trattamento convenzionale. Tale proprietà, anche in questo caso è attribuibile, secondo gli autori, alla presenza di insulina/proteine insulino simili e allo scarso coagulo del LC nei succhi acidi¹⁶.

C) ALTRE MALATTIE

Il LC è risultato efficace anche nelle malattie del sistema nervoso. Partendo dal presupposto che lo stress ossidativo gioca un ruolo chiave nella patologia di numerose malattie neurologiche, incluse quelle dello spettro autistico, Laila et al., 2013, hanno valutato l'effetto del LC sui biomarkers dello stress ossidativo nei bambini autistici, attraverso la misurazione dei livelli plasmatici di glutazione (GSH), supe-

rossido dismutasi (SOD) e mieloperossidasi (MPO) prima e due settimane dopo il consumo di LC, attraverso tecniche ELISA. Lo studio era un trial clinico controllato randomizzato (RCT) in doppio cieco. I partecipanti sono stati suddivisi casualmente in tre gruppi: uno trattato con LC fresco, il secondo con LC bollito, il terzo con latte di mucca come placebo. I livelli plasmatici di GSH sono risultati significativamente aumentati nel gruppo I e II ma non nel gruppo III dopo le due settimane di consumo di LC. I livelli plasmatici di SOD, pur non mostrando differenze significative nel gruppo I e III, hanno raggiunto un aumento statisticamente molto significativo ($p < 0,007$) nel gruppo trattato con LC bollito. Inoltre c'è stato un aumento importante ($p < 0,02$) della MPO in entrambi i gruppi I e II ma non nel gruppo III. Infine è stato documentato un decremento significativo dell'indice Childhood Autism Rating Scale (CARS) nei gruppi I e II ma non nel III. Questi risultati suggeriscono che il LC potrebbe giocare un ruolo importante nel diminuire lo stress ossidativo attraverso variazioni degli enzimi antiossidanti e dei livelli di molecole antiossidanti non enzimatiche e, di conseguenza, indurre un miglioramento dell'indice CARS¹⁷.

COMMERCIALIZZAZIONE

A fronte di tutti questi benefici resta ancora difficile reperire il LC negli Stati Uniti ed in Europa. Negli USA è prodotto dalla *Camel Milk USA*, una società fondata dalla Dott.ssa Millie Hinkle e dedicata alla ricerca, lo sviluppo, la promozione e la vendita di latte di cammella e dei prodotti lattiero-caseari da esso derivati. In Europa, a quanto ci risulta, è autorizzata l'importazione e la vendita del LC mentre è ancora vietata l'importazione dei cammelli stessi dai Paesi produttori. Al momento il LC è prodotto e commercializzato in Olanda sia come latte fresco che congelato o liofilizzato. Sta partendo un'analogia iniziativa anche in Sicilia grazie alla piccola impresa GJMALA' (cammello in arabo)⁶⁸. Non ci risultano attualmente altri produttori.

La Commissione Europea si è espressa attraverso le indicazioni contenute nel Regolamento di Esecuzione n. 300/2013, che da fine Aprile 2013 consentono l'importazione di LC dall'emirato di Dubai: "considerato che il rischio derivante dalle importazioni nell'UE di prodotti a base di latte prodotti da latte crudo di cammelli della specie *Camelus dromedarius* proveniente da paesi terzi o parti dei medesimi a rischio di afta epizootica, di cui alla colonna C dell'allegato I del regolamento n. 605/2010, non è superiore al rischio derivante dalle importazioni di prodotti a base di latte crudo di vacche, pecore, capre o bufale, a condizione che tali prodotti a base di latte siano stati sottoposti ai trattamenti termici o che siano stati prodotti da latte crudo sottoposto ai trattamenti termici di cui all'articolo 4 dello stesso regolamento; tenuto conto che l'Emirato di Dubai, parte degli Emirati arabi uniti, paese terzo non incluso nell'elenco dell'Organizzazione mondiale per la salute animale come indenne da afta epizootica, ha espresso interesse ad esportare nell'UE prodotti a base di latte crudo di dromedario sottoposto a previo trattamento fisico o chimico in conformità dell'articolo 4 del regolamento n. 605/2010; visti i risultati soddisfacenti ottenuti dai controlli del servizio d'ispezione della Commissione svolti in materia di salute pubblica e de-

gli animali sulla produzione di latte ottenuto da dromedari nell'emirato di Dubai; si può concludere che l'emirato di Dubai è in grado di fornire necessarie garanzie per assicurare che i prodotti a base di latte crudo di dromedario prodotti al suo interno siano conformi alle condizioni sanitarie e di polizia sanitaria per le importazioni nell'UE di prodotti a base di latte provenienti dai paesi terzi, o da parti dei medesimi, a rischio di afta epizootica⁶⁹. Un aspetto non indifferente riguarda il prezzo di commercializzazione che al momento supera i 25 Euro al litro.

In conclusione, se altri studi clinici confermeranno le potenzialità del LC sicuramente questo potrà rappresentare un ottimo sostituto dei lattini ipoad allergenici e un'alternativa al latte di altre specie animali (asina) nel trattamento dell'APLV. In questo caso, il costo elevato sarebbe in linea con quello del latte di altri mammiferi. Per quanto riguarda l'impiego del LC nel trattamento dei pazienti diabetici, l'ipotesi è particolarmente affascinante, e, se confermata, d'indubbia utilità in una patologia in costante aumento. Per quanto riguarda le altre patologie, i dati ora disponibili sono ancora troppo preliminari ma meritano comunque un maggiore approfondimento.

Nota

In commercio c'è già da qualche tempo il cioccolato al latte di dromedaria "Al Nassma", in vendita presso la Galleria Gourmet di Parigi così come la Julius Meini am Graben a Vienna e i magazzini Harrod's di Londra. All'origine vi è un insolito asse Austria-Emirati: la materia prima, proveniente dall'azienda dello sceicco Camelicious, viene trasformata in polvere per poi essere spedita a Vienna dove viene lavorata nel noto cioccolatificio Manner.

■ Composition and therapeutic use of camel milk

SUMMARY

Is well known that cow's milk (LV) is an alternative to breast milk (LM) when breastfeeding is not possible or insufficient. Unfortunately, the proteins of the LV, in particular caseins and β -lactoglobulin, can be allergenic in infants resulting in a condition known as allergy to cow's milk proteins (CMA). This has made necessary to find valid alternatives food with milk of other mammals or "artificial" milk. The camel milk (LC) for its unique composition, being free of β -lactoglobulin, today attracts a gradually increasing interest also for the purpose of possible uses in human medicine. Studies on the composition and therapeutic potential of the LC were conducted primarily by researchers, especially Arabs, Israelis and Pakistanis, in those areas where the population of camels is more prevalent. The studies, although of restricted case studies, suggest both the immunological difference between the LV and the LC as both the LC could be successfully used in disorders such as CMA, diabetes mellitus (DM) type 1 and 2, autism, fatty liver disease, Crohn's disease and diarrhea.

From the early months of 2013, both the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the Department for Health and Consumer Policy of the European Commission concluded the authorization procedures for the trade and the use of LC in their respective territories (the European Union [EU] has allowed the import from the emirate of Dubai and dates

back to 2006, in the Netherlands, the presence of the first and only camel farm in the EU), thereby making it more easy the retrieval of the product in Europe.

Therefore, we considered it useful starting from the bibliography, describe the main features of the LC and how much has been studied in the medical field relating to the use of this milk. Must be considered, in the light of the published results, that further studies with a greater number of patients are needed to confirm the data, very encouraging, in relation to therapeutic potential of the LC.

KEY WORDS

Camel milk, chemical composition, children disease, CMA, diabetes.

Bibliografia

1. El-Agamy E.I. (2007) The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research*, 68:64-72.
2. Terracciano L. (2011) L'allergia alle proteine del latte: le Linee Guida DRACMA. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*, 20-29.
3. Businco L., Bruno G., Giampietro P.G., Cantoni A. (1992) Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr*, 121:S21-S28.
4. Maldonado J., Gil A., Narbona E., Molina J.A. (1998) Special formulas in infant nutrition: a review. *Early Hum Dev*, 53(Suppl):S23-S32.
5. Monti G., Viola S., Baro C., Cresi F., Tovo P.A., Moro G., Ferrero M.P., Conti A., Bertino E. (2012) Tolerability of donkeys' milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children. *J Biol Reg Homeos*, 26(3):75-82.
6. Spuerger P., Walter M., Schiltz E., Deichmann K., Forster J., Mueller H. (1997) Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy*, 52(3):293-8.
7. FAO (2008) Camel milk. Retrieved from: <http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/dairy/camel.html>.
8. Farah Z. (1996) Camel milk properties and products. St. Gallen, Switzerland: SKAT, Swiss Centre for Developments Cooperation in Technology and Management.
9. El-Agamy E.I., Nawar M., Shamsia S.M., Awad S. & Haenlein G.F.W. (2009) Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children. *Small Ruminant Research*, 82:1-6.
10. Shabo Y., Barzel R., Margoulis M., Yagil R. (2005) Camel milk for food allergies in children. *Israel Medical Association Journal*, 7:796-8.
11. Ehlayel M.S., Hazeima K.A., Al-Mesaifri F., Bener A. (2011) Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc*, 32(3):255-8.
12. Agrawal R.P., Budania S., Sharma P., Gupta R., Kochar D.K., Panwar R.B., Sahani M.S. (2007) Zero prevalence of diabetes in camel milk consuming Raica community of north-west Rajasthan, India. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76:290-6.
13. Agrawal R.P., Jain S., Chopra A., Agrawal V. (2011) Effect of camel milk on glycemic control and insulin requirement in patients with type 1 diabetes: 2-years randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65:1048-1052.
14. Ajamaluddin M., Abdulrahman A., Ewa S., Jerzy J. (2012) A study of the anti-diabetic agents of camel milk. *International Journal of Molecular Medicine*, 30:585-592.
15. Agrawal R.P., Sharma P., Gafoorunissa S.J., Ibrahim S.A., Shah B., Shukla D.K., Kaur T. (2011) Effect of camel milk on glucose metabolism in adults with normal glucose tolerance and type 2 diabetes in Raica community: a crossover study. *Acta Biomed*, 82(3):181-6.
16. Agrawal R.P., Dogra R., Mohta N., Tiwari R., Singhal S., Sultania S. (2009) Beneficial effect of camel milk in diabetic nephropathy. *Acta Biomed*, 80:131-134.
17. Al-Ayadhi Y.L. and Elamin E.N. (2013) Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in autism spectrum disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:602834.
18. Korish A.A. and Maha M.A. (2013) Camel milk ameliorates steatohepatitis, insulin resistance and lipid peroxidation in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Complementary and Alternative Medicine*, 13:264.
19. Yagil R. (2013) Camel milk and its Unique anti-diarrheal properties. *Israel Medical Association Journal*, 15:35-6.
20. Dilanyan S.H. (1959) Utilisation of mares', ewes', camels and yaks' milk in the USSR. *Report Int. Comm. Dairying in warm countries*. Brussels, Belgium: International Dairy Federation.

21. Kheraskov S G. (1953) Camels' milk and its products. *Konevodstro*, 23:35-37.
22. Yagil R. & Etzion Z. (1980) Effect of drought condition on the quality of camel milk. *Journal of Dairy Research*, 47:159-166.
23. Khaskheli M., Arain M.A., Chaudhry S., Soomro A.H. & Qureshi T.A. (2005) Physico-chemical quality of camel milk. *Journal of Agriculture and Social Sciences*, 2:164-166.
24. Shalash M.R. (1979) Utilization of camel meat and milk in human nourishment. Provisional Report No. 6 Workshop on camels, Khartoum, Sudan. Stockholm, Sweden: International Foundation of Science, 285-306.
25. Konuspayeva G., Faye B. & Loiseau G. (2009) The composition of camel milk: a meta-analysis of the literature data. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22:95-101.
26. Al haj O.A., Al Kanhal H.A. (2010) Compositional, technological and nutritional aspects of dromedary camel milk. *International Dairy Journal* 20:811-821.
27. Haddadin M.S.Y., Gammoh S.I. & Robinson R.K. (2008) Seasonal variations in the chemical composition of camel milk in Jordan. *Journal of Dairy Research*, 75:8-12.
28. Mehaia M.A., Hablas M.A., Abdel-Rahman K.M. & El-Mougy S.A. (1995) Milk composition of Majaheim, Wadah and Hamra camels in Saudi Arabia. *Food Chemistry*, 52:115-122.
29. Kappeler S., Farah Z. & Puhan Z. (2003) 50-Flanking regions of camel milk genes are highly similar to homologue regions of other species and can be divided into two distinct groups. *Journal of Dairy Science*, 86:498-508.
30. Davies D.T. & Law A.J.R. (1980) Content and composition of protein in creamy milk in South-West Scotland. *Journal of Dairy Research*, 47:83-90.
31. Abou-Soliman N.H. (2005) Studies on goat milk proteins: molecular and immunological characterization with respect to human health and nutrition. Ph.D. Thesis, Alexandria University, Egypt.
32. Wangoh J., Farah Z. & Puhan Z. (1993) Extraction of camel rennet and its comparison with calf rennet extract. *Milchwissenschaft*, 48:322-325.
33. Kappeler S., Farah Z. & Puhan Z. (1998) Sequence analysis of Camelus dromedarius milk caseins. *Journal of Dairy Research*, 65:209-222.
34. Kappeler S.R., Heuberger C., Farah Z. & Puhan Z. (2004) Expression of the peptidoglycan recognition protein, PGRP, in the lactating mammary gland. *Journal of Dairy Science*, 87:2660-2668.
35. Khan J.A., Kumar P., Paramasivam M., Yadav R.S., Sahani M.S., Sharma S. (2001) Camel lactoferrin- a transferrin- lactoferrin: crystal structure of camel apolactoferrin at 2.6 Å resolution and structural basis of its dual role. *Journal of Molecular Biology*, 309:751-761.
36. Mohamed M.A. & Larsson-Raznikiewicz M. (1990) Hard cheese from camel milk. *Milchwissenschaft*, 45:716-718.
37. Farah Z. (1993) Composition and characteristics of camel milk. *Journal of Dairy Research*, 60:603-626.
38. Al-Saleh A.A. (1996) Heat coagulation of camel milk. *Journal of King Saud University*, 8:107-117.
39. El-Agamy E.I. (2000) Effect of heat treatment on camel milk proteins with respect to antimicrobial factors: a comparison with cows' and buffalo milk proteins. *Food Chemistry*, 68:227-232.
40. Wernery U. (2006) Camel milk, the white gold of the desert. *Journal of Camel Practice and Research*, 13:15-26.
41. Stahl T., Sallmann H.P., Duehlmeier R. & Wernery U. (2006) Selected vitamins and fatty acid patterns in dromedary milk and colostrums. *Journal of Camel Practice and Research*, 13:53-57.
42. Abu-Lehia I.H. (1989) Physical and chemical characteristics of camel milk fat and its fractions. *Food Chemistry*, 34:261-271.
43. Konuspayeva G., Lemarie E., Faye B., Loiseau G. & Montet D. (2008) Fatty acid and cholesterol composition of camel's (Camelus bactrianus, Camelus dromedarius and hybrids) milk in Kazakhstan. *Dairy Science and Technology*, 88:327-340.
44. Rüegg M.W. & Farah Z. (1991) Melting curves of camel milk fat. *Milchwissenschaft*, 46:361-362.
45. Fjaervoll A. (1970) Anhydrous milk fat fractionation offers new applications for milk fat. *Dairy Industry*, 35:502-505.
46. Elamin F.M. & Wilcox C.J. (1992) Milk composition of Majaheim camels. *Journal of Dairy Science*, 75:3155-3157.
47. Yagil R. (1982) Camels and camel milk Animal production and health report. Rome, Italy: FAO.
48. Sawaya W.N., Khalil J.K., Al-Shalhat A. & Al-Mohammad H. (1984) Chemical composition and nutritional quality of camel milk. *Journal of Food Science*, 49:744-747.
49. Farah Z., Rettenmaier R. & Atkins D. (1992) Vitamin content in camel milk. *Internet Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 62:30-33.
50. USDA (2009). United States Department of Agriculture, National Agricultural library dietary reference intakes: Elements. Retrieved from: <http://www.nal.usda.gov/>.
51. Soboui A., Khorchani T., Djegham M., Agrebi A., Eihatmi H., Belhadji O. (2010) Anti-diabetic effect of camel milk in alloxan-induced diabetic dogs: a dose-response experiment. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94:540-546.
52. Sampson H.A. (2004) Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 113:805-19.
53. Levy Y., Davidovits M. (2005) Nutritional rickets in children with cow's milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency? *Pediatr Allergy Immunol*, 16:553.
54. Fox A.T., Du Toit G., Lang A., Lack G. (2004) Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*, 15:566-569.
55. Agostoni C., Fiocchi A., Riva E., Terracciano L., Sarratut T. (2007) Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulae in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol*, 18:599-606.
56. Isolauri E., Sutas Y., Salo M.K., Isosomppi R., Kaila M. (1998) Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*, 132:1004-1009.
57. Novembre E., Leo G., Cianferoni A., Bernardini R., Pucci N., Vierucci A. (2003) Severe Hypoproteinemia in infant with A.D. Allergy, 58(1):88-9.
58. Restani P., Plebani A., Velonà T., Cavagni G., Ugazio A.G., Poiesi C. (1996) Use of immunoblotting and monoclonal antibodies to evaluate the residual antigenic activity of milk protein hydrolysed formulae. *Clin Exp Allergy*, 26:1182-7.
59. Van Berensteyn E.C.H., Meijer R.J.G.M., Schmidt D.G. (1995) Residual antigenicity of hypoallergenic infant formulae and the occurrence of milk specific IgE antibodies in patients with clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 96:365-74.
60. Sampson H.A., James J.M. (1992) Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics*, 90:463-5.
61. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U. (1999) Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*, 81:80-4.
62. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. (2000) Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics*, 106:346-9.
63. Van Hoeyveld E.M., Escalona-Monge M., De Swert L.F.A. (1998) Stevens E A M. Allergenic and antigenic activity of peptide fragments in a whey hydrolysate formula. *Clin Exp Allergy*, 28:1131-7.
64. Wahn U., Wahl R., Rugo E. (1992) Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolysed protein formulae. *J Pediatr*, 121:S80-4.
65. Ragno V., Giampietro P.G., Bruno G., Businco L. (1993) Allergenicity of milk proteins hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*, 152:760-2.
66. Beg O.U., von Bahr-Lindstrom H., Zaidi Z.H. and Jornvall H. (1986) A camel milk whey protein rich in half-cystine. Primary structure, assessment of variations, internal repeat patterns, and relationships with neurophysin and other active polypeptides. *Eur J Biochem*, 159: 195-201.
67. Al-Hammadi S., El-Hassan T., Al-Reyami L. (2010) Anaphylaxis to camel milk in an atopic child. *Allergy*, 65:1622-9.
68. <http://www.diregiovani.it/rubriche/fotogallery/27743-dromedari-etna-allevamento-sicilia.dg>.
69. Regolamento di esecuzione (UE) N. 300/2013 della Commissione del 27 marzo 2013.