

Evidenze pre-cliniche e cliniche sugli effetti ipoglicemizzanti del latte di cammella. Un cibo tradizionale che può diventare un nutraceutico per il diabete? Aggiornamento delle conoscenze

ROBERTO MINIERO¹, ALI MOHAMED MAHADI², GIUSEPPE ANTONIO MAZZA³,
DOMENICO BARONE⁴, LAURA GIANCOTTI¹, VALENTINA TALARICO¹

¹ Dipartimento Materno-Infantile Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro;

² Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Hargeisa, Somaliland; ³ SC Cardiologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁴ Biotecnologie Industriali, Università degli Studi di Torino

Riassunto

Numerosi contributi della letteratura hanno evidenziato la capacità del latte di cammella (LC) di migliorare la glicemia e di ridurre il fabbisogno di insulina anche a lungo termine in pazienti con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2, migliorando altresì il quadro lipidico, lo stress ossidativo e la funzionalità renale ed epatica. L'attività ipoglicemizzante non sarebbe solo conseguente a un'azione dell'insulina e delle sostanze *insulino-like*, presenti in elevata concentrazione in questo latte e in grado di resistere alla degradazione nell'ambiente acido dello stomaco, ma piuttosto a un'armonica azione di altri componenti del LC, che agiscono ai vari livelli del quadro metabolico della malattia. In base a questi dati, il LC potrebbe integrare con una funzione nutraceutica i programmi terapeutici riconosciuti dalla comunità scientifica per il diabete. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare su più ampie casistiche questi dati.

Negli ultimi anni numerosi ricercatori, soprattutto orientali e medio-orientali, hanno pubblicato degli interessanti studi che hanno evidenziato le potenziali proprietà nutraceutiche del latte di cammella e di dromedaria (LC) per varie patologie, tra le quali particolarmente documentate sono il diabete di tipo 1 e di tipo 2 (DM1 e DM2), l'allergia alle proteine del latte vaccino, l'intolleranza al lattosio e l'autismo. In questa rassegna prenderemo in esame la malattia diabetica come possibile campo di intervento nutraceutico del LC.

Storia, geografia

I cammelli vivono in aree equatoriali e sub-equatoriali semiaride e desertiche, quali l'Africa nord-orientale, il

Medio Oriente (Penisola Arabica) e l'Asia (Cina, Pakistan e India). Secondo i dati della *Food and Agriculture Organization* (FAO), nel 2017 erano presenti oltre ventinove milioni di esemplari, soprattutto in Somalia e Somaliland (circa sei milioni), descritti anche come "i paesi dei cammelli", in Sudan (circa tre milioni), in Mauritania (circa un milione), e a seguire in Etiopia, Mali, Niger e Kenia ¹.

Da secoli questi animali hanno un ruolo fondamentale nel *lifestyle* delle popolazioni nomadi del deserto, utilizzati come mezzo di trasporto o come animali da soma, mentre con la pelle e la lana si preparano manufatti di vario genere, quali vestiti e tappeti. I cammelli rappresentano inoltre una importante risorsa alimentare (carne, latte e suoi derivati): per i bambini, in par-

PAROLE CHIAVE

latte di cammella, diabete mellito, stress ossidativo, nutraceutica

CORRISPONDENZA

Valentina Talarico

talaricovalentina@gmail.com



tiolare, il LC rappresenta un ottimo sostituto del latte materno (LM). Questo latte è inoltre considerato un viatico per molte malattie.

Tassonomia

I cammelli sono mammiferi dell'ordine degli Artiodactili, sottordine Tilipodi, della famiglia dei Camelidi, genere *Camelus*. Al genere *Camelus* appartengono due differenti specie, presenti rispettivamente in altrettante grandi aree "pastorali" dell'Africa e dell'Asia: il dromedario (*Camelus dromedarius*) e il cammello bactriano (*Camelus bactrianus*). Il *Camelus dromedarius*, a una gobba, rappresenta circa l'80-90% di questi animali e vive prevalentemente nelle aree desertiche calde del Medio Oriente, dell'Africa del Nord e dell'Africa Orientale, dell'Asia del Sud e dell'Asia Orientale. Il cammello si trova anche in Australia, dove fu importato dagli inglesi nell'Ottocento dalla penisola arabica. Il *Camelus bactrianus*, a due gobbe, è presente nelle zone desertiche e steppe dal clima freddo dell'Asia centrale, nelle zone tra l'Anatolia e la Mongolia, nella Cina del Nord e Orientale, nel Sud della Russia, in Asia Minore e nel Kazakistan. Il nome scientifico *Bactrianus* gli fu dato da Carl von Linné nel 1758, perché lo riteneva originario della Battriana, una regione fra l'Afghanistan e l'Uzbekistan. Secondo alcuni zoologi per quest'ultima specie si potrebbe utilizzare il termine inclusivo di "cammello dromedario". Nel deserto del Gobi (Mongolia) esistono poche centinaia di esemplari di *Camelus ferus*, a due gobbe. Nelle isole spagnole delle Canarie vivono circa mille esemplari di "Cammello Canario", a una gobba, presenti dal Quattrocento e oggi considerati una specie a rischio di estinzione. In Italia il cammello fu introdotto in epoca romana come animale da soma, da guerra e da circo, ed è stato utilizzato saltuariamente fino al Settecento, quando nella tenuta di San Rossore, nel pisano, erano presenti circa 200 esemplari della razza del "Cammello Toscano"¹⁻⁴. Complessivamente sono descritti una cinquantina di sottotipi, variamente distribuiti nelle diverse aree geografiche, tra loro anche molto diversi per le caratteristiche somatiche e per la capacità lattifera. Sono possibili anche gli incroci tra le due specie principali ("ibridi")¹⁻⁴.

Reperibilità, conservabilità e commercializzazione del latte di cammella

Utilizzeremo il termine "latte di cammella", includendo anche quello di dromedaria, in quanto è invalso

l'uso di questo termine nella letteratura scientifica. Le differenze tra il latte di cammella e quello di dromedaria non sono, in effetti, sostanziali e sono attribuibili alle diverse zone di pascolo piuttosto che alle caratteristiche specifiche delle due specie.

Nei paesi d'origine il LC è bevuto dalle popolazioni nomadi e rurali prevalentemente crudo, raramente bollito. Molto utilizzati invece sono i derivati fermentati. La commercializzazione del latte, di qualunque specie, presuppone l'utilizzo di metodiche che ne abbassino la carica batterica (pastorizzazione) o che lo sterilizzino (*Ultra High Temperature* o UHT/135-150°C). Negli Emirati Arabi Uniti, soprattutto a Dubai, sono presenti da qualche anno moderni allevamenti e manifatture lattiero-casearie che producono LC pastorizzato e suoi derivati, quali latte fermentato (kefir), yogurt e formaggi, destinati alla vendita nelle aree urbane. Queste industrie producono e commercializzano anche il UHT in polvere, liquido o congelato, destinato soprattutto all'esportazione verso l'Europa e gli Stati Uniti.

Il LC è stabile a temperature relativamente elevate, ma rimane da approfondire il possibile danno dei vari metodi di preparazione su alcune delle sue proteine⁵⁻⁹. Recenti studi hanno evidenziato come molti peptidi bioattivi mantengano la loro funzionalità e come l'insulina (IS) del LC risulti resistente al calore (con una perdita contenuta al 5-8%), a differenza dell'IS del latte vaccino (LV) e di altre specie animali⁸⁻¹².

Negli ultimi anni sono sorti degli allevamenti in Europa (Olanda, Danimarca, Belgio, Inghilterra e Canarie), negli Stati Uniti, in Australia e in Cina, che producono e vendono il latte fresco pastorizzato, in polvere o congelato¹⁻⁵. Una piccola azienda è presente in Sicilia^{13,14}. La Commissione Europea competente in materia consente, ai sensi delle indicazioni contenute nel Regolamento di Esecuzione n. 300/2013, l'importazione di LC dall'emirato di Dubai e dagli Emirati Arabi Uniti¹⁵. Al momento il costo è più elevato rispetto al LV.

Con l'obiettivo di promuovere la produzione, la trasformazione e il consumo di LC nel bacino del Mediterraneo, ha preso il via il progetto "Camelmilk", coordinato dalla Spagna (Istituto di Ricerca e Tecnologia Agroalimentari, IRTA), con la partecipazione di un'unità di ricerca italiana (*Food and Agriculture Requirements*, FARE) e di altri paesi, quali Algeria, Germania, Croazia, Francia, Marocco, Turchia, per un totale di quattordici unità di ricerca^{16,17}.

Caratteristiche organolettiche, composizione e valore nutrizionale del LC

Nei paesi occidentali gli animali da latte, quali bovini, ovini, caprini, bufalini e asine, sono allevati in condizioni controllate, con una conseguente produzione di latte dalle caratteristiche stabili in termini quantitativi e qualitativi. Al contrario le cammelle, se si escludono i moderni allevamenti, sono allevate dalle varie popolazioni nomadi in situazioni anche molto differenti per clima e pascoli. Fino ad ora, gli studi sulle caratteristiche del LC hanno fatto riferimento ad animali che vivono in questi contesti e pertanto i risultati sono influenzati dalla variabilità connessa a tale condizione. Le caratteristiche organolettiche e la composizione del LC possono pertanto differire in ragione della razza, dell'area geografica di pascolo, della stagionalità, della disponibilità di acqua e cibo, del periodo di lattazione, del numero di gravidanze, dell'età degli animali e, non ultimo, in base alle procedure analitiche utilizzate. Le caratteristiche del LC, riportate nella Tabella I, hanno quindi un valore indicativo, mentre il latte "industriale" ha invece una composizione più stabile. I dati sono disponibili sui siti delle industrie che lo commercializzano; i valori sono in linea con quelli medi riportati negli studi della letteratura scientifica.

Il LC fresco si presenta generalmente opalescente, di colore bianco e, se agitato leggermente, di aspetto schiumoso. Di norma ha un sapore dolciastro, ma intenso o lievemente acidulo; talvolta può risultare salato o più amaro, in relazione al tipo di alimentazione degli animali. Questi cambiamenti del sapore, infatti, sono dovuti soprattutto al tipo di foraggio presente nelle diverse aree di pascolo e alla disponibilità di acqua. La densità varia tra 1021 e 1035 (con una media intorno a 1030) e il pH tra 6,2 e 6,75. Un litro di LC ha 670-800 Kcal/l, mentre il LM 630-730 Kcal/l e il LV 660-700 Kcal/l ^{3,18-26}.

Proteine

Il 52-87% delle proteine è rappresentato dalle caseine; di queste le principali sono la β -caseina (65%) e l' α 1-caseina (21%). Le proteine sieriche sono il 20-25% delle proteine totali. È assente la β -lattoblobulina ^{3,12-20}. La frazione proteica del LC contiene peptidi bioattivi, che esercitano un'azione regolatrice di molte funzioni dell'organismo. Lo studio di proteomica condotto da Ryskaliyeva et al. ha evidenziato la presenza di poco meno di 400 differenti proteine funzionali ²⁷. Sono stati riportati almeno 200 peptidi bioattivi con varie funzioni: azione antinfettiva, antinfiammatoria, immunomodulante, anti-cancerosa e anti-ossidante (*superoxide scavenger*). Una quota (15-20%) avrebbe un potenziale effetto ACE-inibitore (antipertensivo). Sono presenti, oltre alle immunoglobuline, anche altre proteine ad azione antinfettiva, quali lattoferrina, lisozima, peptidoglicano e lattoperossidasi ^{3,18-27}. Il LC contiene più IS (valori medi intorno a 50-60 μ U/ml, con valori massimi anche fino a 150 μ U/mL) rispetto al LV (valori medi 30 μ U/mL). Sono presenti proteine *insulino-like* in alta concentrazione (150 U/mL) ^{3,18-27}.

Lipidi

Il contenuto lipidico varia dal 1,2% al 6,4% (media 3,28 \pm 0,48). I globuli di grasso del LC hanno un volume che varia da 3,2 a 5,6 μ m³, con una parte centrale di trigliceridi e una membrana formata da colesterolo, enzimi, glicoproteine e glicolipidi. Il LC ha un alto contenuto di acidi grassi a lunga catena C:15-C:20; gli acidi grassi a catena media C4-C14 sono il 16,34%, quelli a catena corta l'1,15%. I grassi insaturi sono complessivamente il 43%. I dati riguardanti il contenuto di colesterolo sono contrastanti e molto variabili, in ragione della razza e della stagionalità (valori tra 31,3 e 37,1 mg/dL). Si osservano anche alti valori di sfingomielina (117,7 μ g/mL) e plasmalogeni (classe di fosfolipidi, 24 μ g/mL) ^{3,18-26}.

Tabella I. Contenuto macronutrienti nel latte di diverse specie animali (g/100 ml).

Latte	Proteine	Lattosio	Grassi	Minerali	Acqua
Umano	1,1-1,3	6,8-7,0	3,3-4,7	0,2-0,3	88-89
Vaccino	3,2-3,8	4,8-4,9	3,7-4,4	0,7-0,8	85-87
Cammella	3,0-3,9	4,4-4,9	2,9-5,4	3,5-4,4	86-88
Asina	1,4-1,7	6,2-6,7	0,28-1,5	0,3-0,4	86-92
Capra	2,9-3,7	3,6-4,2	4,0-4,5	0,8-0,9	87-88
Pecora	5,6-6,7	4,3-4,8	6,9-8,6	0,9-0,1	79-82
Bufala	3,3-3,6	4,5-5,0	7,0-11,5	0,8-0,9	82-84
Balena	10-15	07-2,1	33-50	0,8	30-54

Lattosio

Il contenuto di lattosio ha una variabilità molto ampia, da 2,4 g/dL a 6,9 g/dL, con medie tra $4,47 \pm 0,66$ g/dL e $5,32 \pm 0,39$ g/dL ^{3,18-26}.

Minerali

Il contenuto di minerali, espresso come ceneri totali, oscilla da 0,6 g/dL a 0,9 g/dL, con un valore medio di $0,79 \pm 0,07$ g/dL. In particolare: calcio $109 \pm 7,5$ mg/dL; magnesio $14 \pm 0,70$ mg/dL; fosforo $76 \pm 2,55$ mg/dL; sodio $58 \pm 3,50$ mg/dL; potassio $179 \pm 8,50$ mg/dL; rame $0,19 \pm 0,006$ mg/dL; ferro $0,21 \pm 0,40$ mg/dL; zinco $0,19 \pm 0,18$ mg/dL ^{3,18-26}.

Vitamine

Il contenuto di vitamine riportato in letteratura è molto variabile, soprattutto in ragione della stagionalità. La vitamina C ha valori intorno a 46 µg/dL (26 a 256 µg/l), la vitamina B1 a 28-90 µg/dL, la vitamina B2 a 6,4-124 µg/dL, la vitamina B3 a 11,6-520 µg/dL, la vitamina B12 a 0,15 µg/dL, la vitamina B5 a 88 ± 22 µg/dL, la vitamina B6 a $55 \pm 8,1$ µg/dL, la vitamina A a 50-390 µg/dL, la vitamina E a $32,7 \pm 12,8$ µg/dL, la vitamina B9 a 0,41 µg/dL, la vitamina D a $15,6 \pm 2,01$ µg/dL, la vitamina K a $20,84 \pm 1,2301$ µg/dL. In sintesi, a eccezione della vitamina D (aumentata fino a 8 volte), della vitamina C (aumenta fino a 5 volte) e della vitamina B3 (aumentata in minor misura), il contenuto di vitamine nel LC è sovrapponibile o di poco inferiore a quello del LV ^{3,18-26,28}.

Nutraceutica

La terapia insulinica per il trattamento del diabete è stata introdotta negli anni Venti del secolo scorso e ha rappresentato una svolta epocale nella storia della malattia, che è passata da malattia incurabile a malattia cronica curabile. Oggi sono disponibili diverse tipologie di IS, iniettabili con differenti caratteristiche ed emivita, ma la somministrazione deve comunque essere eseguita giornalmente e proseguita *ad vitam*.

La compliance a un trattamento così invasivo e di lunga durata rappresenta un elemento di criticità, soprattutto in età pediatrica. La possibilità di somministrare per bocca l'IS è stata oggetto di ricerche sperimentali che non hanno ottenuto delle ricadute cliniche, in quanto l'IS si è sempre dimostrata degradabile a livello gastrico e quindi inattiva. Nel 2019 il gruppo di Halberg ha pubblicato i risultati di due studi, che hanno evidenziato il buon assorbimento di una nuova IS orale (modificata in alcune sequenze aminoacidiche e coniugata con caprato di sodio) e la sua efficacia

nel trattamento di pazienti adulti con diabete di tipo 2 (DM2) ^{29,30}. Sono attualmente allo studio altri *carrier* dell'IS per la somministrazione orale ³¹.

Negli ultimi anni vari ricercatori, per lo più orientati, arabi e israeliani, hanno pubblicato numerosi studi, che hanno evidenziato le potenziali proprietà del LC nel controllare la glicemia e il metabolismo lipidico dei pazienti diabetici, avvalorandone l'attività nutra-ceutica.

Studi in vitro sugli effetti antiossidanti del LC

Nel diabete lo stato iperglicemico favorisce l'aumento di sostanze ossidanti e la riduzione dei livelli degli antiossidanti, che danneggiano sia le cellule a livello pancreatico sia quelle di altri tessuti e organi, quali retina, sistema nervoso periferico, reni e arterie, tipiche sedi delle complicanze del diabete ³². Diversi autori hanno evidenziato un potere antiossidante del LC sia *in vitro* che in vivo, dovuto a un aumento di sostanze quali polifenoli, glutazione, idrolisati proteici e peptidi bioattivi ^{21,33-38}. Anche alti livelli di vitamine (A, B2, C e E) e di sali minerali (sodio, potassio, rame, magnesio, ma soprattutto zinco e selenio), oltre alla capacità chelante di sostanze tossiche, promuovono la capacità antiossidante del LC ^{21,33-38}.

Studi su modelli animali

Numerosi studi su animali di laboratorio, riassunti nella esaustiva revisione di Shori et al. ³⁹, hanno evidenziato l'azione ipoglicemizzante del LC. El-Said et al. hanno confermato l'azione antiossidante del LC, evidenziando un miglioramento dei livelli di malonilaldeide, catalasi e glutazione in conigli diabetici trattati con LC ⁴⁰. Il gruppo indiano di Agrawal ha dimostrato per primo l'attività ipoglicemizzante del LC in topi diabetici, nei quali la glicemia, dopo 3 settimane di trattamento, passava da $191,33 \pm 7,46$ mg/dL a $86,25 \pm 12,77$ mg/dL ⁴¹. Successivamente gli stessi autori hanno valutato la variazione della glicemia in animali trattati per 4 settimane con LC crudo (da $169,68 \pm 28,7$ mg/dL a $81,54 \pm 11,4$ mg/dL) e latte pastorizzato (da $135,45 \pm 20,91$ mg/dL a $113 \pm 29,09$ mg/dL) ⁴². Lavori successivi di altri gruppi hanno confermato il ruolo ipoglicemizzante del LC su topi e cani diabetici ⁴³⁻⁴⁷. In alcuni di questi studi è stata anche dimostrata la capacità del LC di modificare l'assetto lipidico, con una riduzione significativa del livello del colesterolo totale (CT), dei trigliceridi (TG), degli acidi grassi liberi (FFA), dei fosfolipidi (PLS), del colesterolo LDL e VLDL-C e con un aumento significativo del HDL-

C⁴³⁻⁴⁷. L'argomento è stato ripreso da Hussain, che ha confermato come, in gatti diabetici, il LC sia in grado di ridurre la glicemia, l'emoglobina glicata (HbA_{1c}), le transaminasi, i trigliceridi e il colesterolo⁴⁸. Analoghi risultati su glicemia e lipidi sono stati recentemente pubblicati da Amel et al., utilizzando il *coagulum* del LC in topi resi diabetici con l'allossana⁴⁹. Un esaustivo studio del gruppo di Mansour non solo ha confermato l'effetto del LC, somministrato per 2 mesi a ratti diabetici, su parametri quali glicemia, insulinemia, leptinemia, colesterolo totale, HDL e marcatori dello stress ossidativo, ma ha anche evidenziato la capacità del LC di modificare l'attività di alcuni geni coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, quali CPT-1, IRS-2, PK, e FASN⁵⁰. L'interesse sull'argomento è continuato fino ai tempi più recenti. Deeba et al. hanno paragonato, in topi resi diabetici con l'allossana, gli effetti sul metabolismo glicidico e sulla funzionalità renale del LC rispetto al latte di bufala, confermando come solo il LC migliorasse la glicemia e la funzionalità renale ed epatica⁵¹. Analoghi risultati sono stati ottenuti con idrolizzati proteici di LC da Kilari et al. su topi resi diabetici con streptozotocina⁵².

Studi clinici

Gli studi del gruppo indiano di Agrawal rappresentano ancora oggi delle pietre miliari sull'argomento. Le prime speculazioni sull'effetto positivo del LC nel DM1 sono emerse tra il 2002 e il 2003, quando questo autore dimostrava come, somministrando 500 mL/die di LC per 3 mesi a adolescenti/giovani adulti (età media 20 anni) affetti da DM1, si osservasse un significativo effetto ipoglicemizzante, una riduzione della dose di IS somministrata e una riduzione dell'HbA_{1c}^{53,54}. Successivamente, gli stessi autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del LC, in aggiunta alla terapia insulinica, in pazienti con DM1 per 12 mesi. La media dei livelli glicemici si riduceva sensibilmente, passando da 115 ± 14,50 mg/dL a 100 ± 17,40 mg/dL (p < 0,005), così come le dosi medie di insulina (da 30,40 ± 11,97 a 19,12 ± 13,39; p < 0,002)⁵⁵. Uno studio del 2007, condotto su 50 bambini diabetici all'esordio, randomizzati a ricevere o meno, in aggiunta alla terapia insulinica, 500 mL/die di LC crudo per 12 mesi, dimostrava una riduzione della glicemia da 115,15 ± 14,50 mg/dL a 100,20 ± 17,40 mg/dL nel gruppo che assumeva anche il LC (p < 0,002) e dell'HbA_{1c} da 9,54% a 9,08% (p < 0,002). L'insulina richiesta per mantenere normali i livelli di glicemia scendeva da 30,40 ± 11,97 U/die a 19,12 ± 13,39 U/die (p < 0,002). Il C-peptide rimaneva invece invariato in entrambi i gruppi⁵⁶. Nel 2011 un nuovo studio (dura-

ta 24 mesi) ha valutato 24 pazienti diabetici suddivisi in due gruppi: uno in cui i partecipanti erano trattati con l'approccio standard, ovvero dieta + esercizio fisico + IS; il secondo in cui, in aggiunta, i pazienti hanno ricevuto 500 mL/die di LC. Al termine del periodo, nel gruppo con integrazione di LC si osservava una riduzione della glicemia da 118,58 ± 19 mg/dL a 93,16 ± 17,06 mg/dL (p < 0,001), dell'HbA_{1c} da 7,81% a 5,44% (p < 0,001) e del fabbisogno di IS da 32,50 ± 9,99 U/die a 17,50 ± 12,09 U/die. (p < 0,05). In tre di questi pazienti il fabbisogno di IS si riduceva a zero nella parte finale dello studio (Fig. 1)⁵⁷.

L'effetto ipoglicemizzante nel paziente diabetico è stato confermato dal gruppo egiziano/jemenita di El Sayed. Lo studio ha arruolato 45 giovani adulti (età intorno a 20 anni) con DM1, divisi in tre gruppi randomizzati a ricevere: il gruppo 1 la terapia convenzionale con IS iniettiva; il gruppo 2, in aggiunta alla terapia convenzionale, anche 500 mL/die di LC fresco; il gruppo 3 la stessa quantità di LC addizionato con 5-20 U di IS (*Human Mixtard*®NOVO NORDISK). Lo studio è durato tre mesi. Al termine, i risultati hanno evidenziato come nel secondo gruppo il controllo della glicemia e il fabbisogno d'insulina fossero significativamente (p < 0,001) migliorati rispetto al gruppo che non aveva assunto il LC (la glicemia si riduceva da 199,46 ± 4 mg/dL a 155,13 ± 3,5 mg/dL e il fabbisogno di IS da 55,1 ± 1,4 U/die a 36,2 U/die). Questi parametri erano ulteriormente migliori nel terzo gruppo: glicemia da 205,3 ± 2,16 mg/dL a 147,26 ± 1,89 mg/dL; fabbisog-

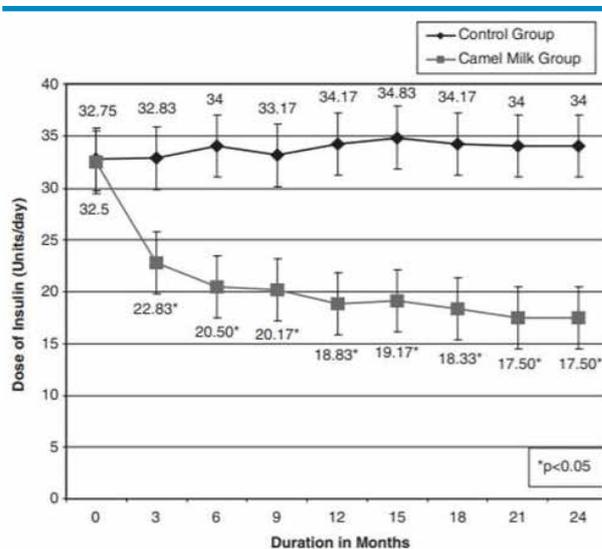


Figura 1. Dose media di insulina nel gruppo di controllo e in quello trattato con LC secondo lo studio di Agrawal⁵⁷.

gno di IS da $59,26 \pm 0,7$ U/die a $20,0 \pm 0,35$ U/die ⁵⁸. In particolare, i risultati osservati nel terzo gruppo dimostravano anche come l'IS, se aggiunta al LC, mantenesse la sua azione ipoglicemizzante. Questa interessante osservazione supporta l'ipotesi che siano le proprietà del LC a rendere assorbibile l'IS e non tanto le caratteristiche strutturali dell'IS di questo latte.

Risultati analoghi sono stati ottenuti dal gruppo di Mohamed in uno studio randomizzato (due braccia con 27 pazienti/braccio di età compresa tra 10 e 20 anni), dove a un gruppo era somministrato LC (500 mL/die, oltre all'IS iniettiva), mentre il gruppo di controllo riceveva solo IS iniettiva. Nel gruppo che assumeva LC la glicemia si riduceva da $227,2 \pm 17,7$ mg/dL a $98,9 \pm 6,2$ mg/dL, la dose di IS da $48,1 \pm 6,95$ U/die a $23,0 \pm 4,05$ U/die, l'HbA_{1c} diminuiva del 25% ($p < 0,001$), mentre il valore di peptide C aumentava dell'88% ($p < 0,007$) ⁵⁹. Nella revisione del 2014 Mullaicharam riporta anche il caso di una giovane diabetica, che incominciando a bere LC dopo 15 giorni dalla diagnosi di DM1, a 8 settimane mostrava una riduzione della glicemia (80 mg/dL), dell'HbA_{1c} e della dose di IS giornaliera ⁶⁰.

Per quanto riguarda il DM2 gli studi sono più limitati. Agrawal et al. hanno valutato l'effetto del LC sulla glicemia, confrontando 14 maschi sani e 14 maschi in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Sono stati somministrati per tre mesi 500 mL/die di LV al primo gruppo e 500 mL/die di LC al secondo; successivamente, dopo un mese di *wash-out*, il regime terapeutico è stato invertito nei due gruppi per altri tre mesi. Al termine dello studio la glicemia, l'insulinemia e HbA_{1c} mostravano un andamento migliore sia nei soggetti diabetici sia in quelli sani dopo la somministrazione del LC. Nessun effetto invece è stato osservato dopo i tre mesi in cui i pazienti o i soggetti di controllo avevano assunto LV ⁶¹. Risultati meno significativi sono stati ottenuti dal gruppo iraniano di Ejtahed et al., che nel 2015 ha studiato 20 pazienti (età 20-70 anni) con DM2 in trattamento dietetico e ipoglicemizzanti orali, i quali erano stati randomizzati a ricevere per 2 mesi 500 mL/die di LC (11 casi) o LV (9 casi) ⁵². Si osservava anche un incremento significativo dell'insulinemia (23%) nel gruppo con LC ($p < 0,001$) ⁶². Uno studio condotto da Wang et al. in 12 pazienti, randomizzati a ricevere o meno 500 ml/die di LC per 10 mesi in aggiunta alla terapia standard con rosiglitazone, ha confermato il ruolo del LC nel migliorare il quadro metabolico dei pazienti con DM2. Nel gruppo con LC la glicemia si riduceva da 123,0 a 94,2 mg/dL ($p < 0,001$), la dose del farmaco da 4,67 a 1,67 U/die ($p < 0,001$), l'insulinemia da 19,76 a 6,21 mU ($p < 0,001$). Osservata anche una riduzione significativa di trigliceridi e co-

lesterolo, ridotti rispettivamente da 1,83 a 1,42 mM/L ($p < 0,001$) e 7,7 a 6,1 mM/L ($p < 0,001$) ⁶³. Dati sovrapponibili sono stati ottenuti anche dal gruppo libico di Shareha, che ha studiato 42 adulti (40-65 anni) randomizzati a ricevere o meno 500 ml/die di LC fresco per tre 3 mesi, aggiunto al trattamento insulinico e dietetico abituale. Al termine dello studio il gruppo che aveva assunto il LC mostrava una riduzione della glicemia (da $193,86 \pm 5,29$ mg/dL a $168,52 \pm 3,88$ mg/dL; $p < 0,001$), dell'HbA_{1c} (da $8,11 \pm 0,50$ a $7,04 \pm 0,07$; $p < 0,01$) e della dose giornaliera di insulina somministrata (da $51,43 \pm 1,66$ U/die a $38,57 \pm 2,44$ U/die) ⁵¹. Nessuna variazione invece nel gruppo che aveva assunto LV ⁶⁴.

L'impatto del LC nel controllo metabolico del DM2 è stato confermato da un recentissimo studio iraniano di Margdarinejad, che ha valutato 50 soggetti randomizzati a ricevere 500 mL/die di LC o di LV per 8 settimane. Al termine dello studio, nei soggetti che avevano ricevuto il LC la glicemia a digiuno variava da $163,08 \pm 73,81$ mg/dL a $155,25 \pm 51,95$ mg/dL; nel gruppo con LV i valori variavano rispettivamente da $135,84 \pm 54,49$ mg/dL a $152,28 \pm 53,31$ mg/dL. L'HbA_{1c} nel gruppo LC si riduceva da 7,56 \pm 1,6% a 5,82 \pm 0,94%. Nessuna variazione nel gruppo che assumeva LV (da 7,48 \pm 1,61% a 8,06 \pm 1,79) ⁶⁵.

Epidemiologia

In considerazione del rapporto tra il LC e il DM, il gruppo di Agrawal ha effettuato delle ricerche epidemiologiche, che hanno dimostrato una bassa prevalenza di DM nelle comunità del nord-ovest del Rajasthan (Pakistan) che assumono LC, suggerendo un nesso di causalità con il suo consumo abituale. In un primo studio sono stati arruolati oltre 2000 partecipanti, provenienti da differenti villaggi del nord-ovest del Rajasthan, delle comunità Raica e non-Raica, distinguendo i gruppi in base al consumo abituale o meno del LC nella loro dieta. La prevalenza di diabete nella comunità Raica che consumava LC (501 soggetti) era pari a zero, mentre in quella che non lo consumava (554 soggetti) era dello 0,7%; nella comunità non-Raica che consumava LC (515 soggetti) era dello 0,4%, mentre in quella non-Raica che non ne faceva uso (529 soggetti) era significativamente più alta, circa 5,5%. Interessante l'osservazione che i soggetti che consumavano LC avevano anche migliori valori della glicemia a digiuno (iperglicemia presente nel 3,2%) e una ridotta tolleranza al glucosio (presente nell'8,6%) rispetto ai soggetti che consumavano LV (7,8% e 20,6% rispettivamente) ⁶⁶. Lo stesso gruppo ha successivamente evidenziato come nella comunità

Raica, che consumava LC e aveva una bassa prevalenza di diabete, fosse diffusa la presenza di aplotipi del sistema HLA (*human leukocyte antigen*) predisponenti al DM1. Questo dato rafforza l'ipotesi che l'assunzione abituale del LC possa giocare un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo della malattia⁶⁷. Questo effetto protettivo del LC sullo sviluppo del diabete è stato recentemente confermato da uno studio epidemiologico sui bambini indiani⁶⁸.

Meccanismo dell'azione ipoglicemizzante

Nonostante l'effetto del LC sul controllo della glicemia sia ben documentato, sia negli animali da esperimento sia nella clinica, l'esatto meccanismo che sottende a questa azione rimane non del tutto chiarito. Non è certo se l'azione ipoglicemizzante sia da attribuire a uno specifico componente del LC o a un'armonica azione di vari componenti, che agiscono ai vari livelli del quadro metabolico della malattia.

Recenti revisioni di Ayoub et al., Hassen et al. e Aqib et al. enfatizzano il ruolo dell'IS e delle *insulino-like* del LC, ma evocano anche la possibilità dell'intervento di altri meccanismi molecolari e cellulari nella sintesi e nella secrezione di IS endogena⁶⁹⁻⁷¹.

I sauditi Malik et al. si sono avvalsi di tecniche di bioinformatica per studiare le caratteristiche dell'IS presente nel LC. I modelli 3D dell'IS umana e di cammella sono risultati essenzialmente sovrapponibili. L'IS del LC differisce da quella umana per quattro mutazioni (Val26Ala, Thr54Ala, Thr97Ala, Ile99Val), da quella di bufalo e bovino solo per una⁷². Controcorrente, invece, sono i dati preliminari di un recente studio del gruppo saudita di Almohmadi, che utilizzando metodiche immunologiche (anticorpi anti-IS) non ha confermato gli alti valori di IS nel LC⁷³.

L'IS del LC, come quella contenuta nel LM, nel LV e in quello di altre specie, messa a contatto in vitro con le proteasi dello stomaco viene degradata. Il comportamento *in vivo* invece è differente: mentre l'assunzione del LV e del LM non influenza la glicemia, l'assunzione del LC ha un acclarato effetto ipoglicemizzante. Negli animali da esperimento è stato dimostrato come l'IS, assunta con il LC, non sia degradata a livello gastrico e si ritrovi integra nell'intestino, dove viene assorbita intatta³⁹⁻⁴³. Una situazione simile è ipotizzabile nell'uomo, anche se mancano degli studi sperimentali che dimostrino la presenza dell'IS non degradata nell'intestino dopo l'assunzione del LC.

Una spiegazione possibile per questo peculiare comportamento sarebbe da ascrivere alla specifica com-

posizione del LC e non alla struttura dell'IS. Questo latte, infatti, non coagula al basso pH gastrico, ha una buona capacità tampone, ha proporzioni differenti di caseine e acidi grassi e produce micelle lipidiche più larghe rispetto a quanto osservato nel latte degli altri mammiferi. Questi fattori impedirebbero la proteolisi dell'IS e delle proteine *insulino-like*⁷⁴⁻⁸³. A corollario merita qui sottolineare quanto dimostrato dallo studio di El Sayed, che evidenziava come, aggiungendo dell'insulina iniettabile al LC, questa risultasse efficace nel controllo della glicemia⁵⁸. Un'ipotesi condivisa dalla maggior parte degli autori è che l'IS sia incapsulata in delle nanoparticelle lipidiche, che la proteggerebbero dagli enzimi digestivi⁷⁴⁻⁸³, un'ipotesi che è stata recentemente rafforzata nella revisione di Hamman et al.⁸⁴. È stato evidenziato come le sequenze amminoacidiche di molte proteine contenute nel LC siano ricche di emicistina, fatto che conferisce loro una somiglianza con i peptidi della famiglia dell'IS, con un effetto protettivo sulle β -cellule pancreatiche⁷⁴⁻⁸⁴. Rivestirebbe un ruolo anche l'elevato contenuto di zinco, che influenza l'attività secretoria dell'insulina nelle β -cellule del pancreas⁷⁴⁻⁸³. Il LC agirebbe a livello del recettore per l'IS umana (HIR) e delle sue relative vie di segnalazione intracellulare sui tessuti insulina-sensibili⁸⁴. L'IS, inducendo uno stato di euglicemia, metterebbe a risparmio l'attività delle β -cellule pancreatiche, preservandone la funzione nel tempo; quest'ultimo processo potrebbe essere mediato anche dalle caratteristiche antinfiammatorie, anti apoptotiche e antiossidative del LC sul pancreas⁷⁴⁻⁸⁴. L'IS del LC agirebbe anche inibendo la dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV), che controlla la secrezione dell'IS da parte del pancreas. Nongonierma et al. hanno indentificato 10 peptidi con attività antidiabetica in un idrolizzato di LC⁸⁵; altri due peptidi sono stati individuati nell'idrolizzato di LC da Mudgil et al.⁸⁶. Del tutto recentemente, il gruppo di Ashraf ha dimostrato come le siero-proteine del LC e i loro idrolizzati (con pepsina) agiscano sia sulla DPP-IV (effetto negativo) sia sul recettore dell'IS (effetto positivo)⁸⁷. È stata ipotizzata un'azione della lattoferrina sui recettori dell'IS⁷⁴⁻⁸⁴. Il LC potrebbe interagire negativamente sui recettori del glucagone, riducendo o inibendo il rilascio di glucosio dal fegato, oppure riducendo la secrezione stessa di glucagone a livello pancreatico⁷⁴⁻⁸⁴. Il gruppo giapponese di Ibrahim ha evidenziato anche una importante azione antiossidante dei peptidi bioattivi, derivati sia dalla caseina sia dalle sieroproteine del LC, inibendo così anche la secrezione di glucagone da parte delle alfa cellule pancreatiche³⁵. È stato dimostrato come nella chetoacidosi diabetica le endotossine circolanti attivino i *toll-like receptors*

(TLR-4), che a loro volta attivano la via del p38MAPK e l'NF- κ B, provocando un quadro iperinflammatorio che danneggia il rene. È stato anche evidenziato un rapporto tra TLR-4 e HbA_{1c}, dimostrando una relazione tra l'infiammazione, il controllo metabolico e i quadri clinici associati. Partendo da questi presupposti, il gruppo egiziano di Mohammed ha studiato, in una coorte di 60 pazienti pediatrici diabetici in chetoacidosi randomizzati a ricevere o meno LC, diversi parametri, tra i quali alcuni a significato infiammatorio, quali la lipocalina-2, il KIM-1 (*kidney injury molecule 1*) l'IL-1B, l'IL-10 e l'IL-18. Gli autori evidenziavano come l'aggiunta di LC alla terapia insulinica riducesse significativamente i livelli di sostanze ad azione pro-infiammatoria e la dose di IS da somministrare. Questo studio sottolineava così ulteriormente e in modo innovativo il ruolo antinfiammatorio del LC nel trattamento del DM^{69,88}.

A corollario degli studi sull'effetto ipoglicemizzante, altri studi hanno anche valutato l'eventuale impatto del LC sulle complicanze cardiovascolari e renali del diabete. Agrawal et al. hanno studiato 24 pazienti con DM1 con microalbuminuria, ai quali erano somministrati 500 mL/die di LC per 6 mesi. Al termine del periodo si osservava un significativo miglioramento della microalbuminuria, una riduzione dell'IS somministrata (da 41,61 \pm 3,08 U/die a 28,32 \pm 2,66 U/die; $p < 0,01$), e un miglioramento importante del profilo lipidico⁸⁹. Benefici effetti sulla funzionalità renale ed epatica sono stati dimostrati anche da Hammad et al.⁹⁰.

I risultati ottenuti con il LC sull'assetto lipidico sono meno significativi rispetto a quelli osservati sul controllo glicemico. Agrawal et al., in un trial clinico condotto su 14 pazienti con DM2 trattati con LC (500 mL/die) per 6 mesi, non osservavano significative differenze nel profilo lipidico rispetto ai pazienti trattati con LV⁶¹. Lo stesso autore, nei pazienti con DM1, osservava una riduzione del livello di colesterolo (TC) e trigliceridi (TG) rispettivamente del 25% e 37%, dopo trattamento con LC per 16 settimane; nessuna differenza significativa invece di HDL, LDL e VLDL⁶⁷. Al contrario, lo studio di El-Sayed et al., randomizzato in tre braccia e in parte già riportato in precedenza, mostrava come nei pazienti trattati con LC fossero diminuiti significativamente sia i livelli di TG (di circa tre volte) che di TC e LDL-C (di circa due volte) rispetto

al gruppo con solo terapia insulinica. Ma, dato più interessante, nel gruppo che riceveva LC addizionato con IS (gruppo 3), si osservava una significativa riduzione di TG e TC (di circa il 45%) e di LDL-C (di circa il 30%) e un aumento di HDL-C (da 41 mg/dL a 49 mg/dL)⁵⁸. La contraddittorietà dei risultati sull'assetto dei lipidi è evidenziata anche dalle revisioni più recenti^{18,82,91-95}.

Conclusioni

La letteratura è ormai sufficientemente probativa per un possibile ruolo terapeutico, integrato al trattamento insulinico, del LC nella gestione del DM1, in quanto in grado di ridurre la glicemia e il fabbisogno di insulina. Il LC sarebbe in grado anche di limitare le complicanze della malattia, abbassando i livelli di colesterolo, migliorando la funzionalità epatica e renale e riducendo lo stress ossidativo. Per quanto riguarda il DM2, i dati, seppur più limitati, sono molto incoraggianti.

Tuttavia, la prudenza al momento è ancora d'obbligo. In attesa di studi clinici più probanti, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo su un numero di pazienti più consistenti di quelli finora descritti e coinvolgendo gli Enti Regolatori e l'Accademia, in accordo con alcuni autori sarebbe opportuno non utilizzare per il LC l'espressione di "antidiabetico", ma piuttosto di un composto capace di un "effetto regolatorio della glicemia". Se dati più consistenti ne confermeranno l'efficacia nel controllo del diabete, il LC potrebbe rappresentare una risorsa naturale importante a disposizione dei pazienti. Sarebbe, infine, altrettanto auspicabile un interessamento anche da parte dell'industria lattiero-casearia italiana, al pari di quanto accade in altri paesi europei, per la produzione di questo latte, ottimizzando le metodiche di lavorazione e conservazione non solo per mantenere il più possibile le caratteristiche fisico-chimiche del LC fresco, che ne garantiscono a pieno le proprietà nutrizionali e nutraceutiche, ma anche per ridurre i costi di commercializzazione.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver conflitti di interesse né di aver percepito compensi da parte di aziende private o pubbliche.

DA RICORDARE

Numerosi ricercatori, soprattutto orientali e medio-orientali, hanno pubblicato interessanti studi che hanno evidenziato le potenziali proprietà nutraceutiche del LC. Di particolare interesse l'effetto sul metabolismo glicidico

Studi pre-clinici e clinici, seppur su casistiche limitate, hanno evidenziato come il LC sia in grado di migliorare la glicemia, ridurre l'HbA_{1c} e ridurre il fabbisogno di insulina nei pazienti con diabete mellito sia tipo 1 che tipo 2

Il LC contiene più insulina rispetto al LV. La peculiare composizione del LC proteggerebbe l'insulina dalla degradazione a livello dello stomaco, così che essa passa integra nell'intestino dove è assorbita intatta

Il LC contiene anche proteine insulino-like e peptidi bioattivi ad azione ipoglicemizzanti. Sull'impiego del LC la prudenza al momento è ancora d'obbligo. Se dati più consistenti ne confermeranno l'efficacia nel controllo del diabete il LC potrebbe rappresentare una risorsa naturale importante a disposizione dei pazienti

BIBLIOGRAFIA

- 1 FAO, FAOSTAT, Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/faostat/en/#home>
- 2 Al-Sayyed HF. Historical background and population of camel. In: Alhaj OA, Faye B, Agrawal RP. Handbook of Research on Health and environmental benefits of camel products. USA: IGI-Global 2020, pp. 1-14.
- 3 Konuspayeva GS. Camel Milk composition and nutritional values. In: Alhaj OA, Faye B, Agrawal RP. Handbook of Research on Health and environmental benefits of camel products. USA: IGI-Global 2020, pp. 15-40.
- 4 Ali A, Hussain K, Khan YR, et al. Camel Milk: A Nutritional and Medicinal Source. EC Veterinary Science 2021;6:42-47.
- 5 Metwalli AA, Hailu Y. Effects of industrial processing methods on camel milk composition, nutritional values, and health properties. In: Alhaj OA, Faye B, Agrawal RP. Handbook of Research on Health and environmental benefits of camel products. USA: IGI-Global 2020, pp. 197-239.
- 6 Genene A, Hansen EB, Eshetu M, et al. Effect of heat treatment on denaturation of whey protein and resultant rennetability of camel milk. LWT 2019;101:404-409.
- 7 Wernery U, Nagy P, Bhai B, et al. The effect of heat treatment, pasteurization and different storage temperatures on insulin concentrations in camel milk. Milchwissenschaft 2006;61:25-28.
- 8 Li R-R, Yue H-T, Shi Z-Y, et al. Protein profile of whole camel milk resulting from commercial thermal treatment. LWT 2020;134:110256.
- 9 Ibrahim AH, Khalifa SA. Effect of freeze-drying on camel's milk nutritional properties. International Food Research Journal 2015;22:1438-1445.
- 10 Oussaief O, Jrad Z, Dbara M, et al. Physicochemical and antioxidant properties of freeze-dried dromedary skim colostrum and milk powder Mljekarstvo 2020;71:69-78.
- 11 Zouari A, Lajnaf R, Lopez C, et al. Physicochemical, techno-functional, and fat melting properties of spray-dried camel and bovine milk powders. Journal of food science 2020;86;103-111.
- 12 Perusko M, Ghnimi S, Simovic A, et al. Maillard reaction products formation and antioxidative power of spray dried camel milk powders increases with the inlet temperature of drying. LWT 2021;143:111091.
- 13 www.corriere.it
- 14 <https://catania.liveuniversity.it>
- 15 Regolamento di esecuzione n. 300/2013. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28.3.2013, L90/71-L90/77.
- 16 Camel milk chain from milking to powder transformation for applications as an innovative baby-formula milk. Progetto Unione europea. Project ID: QLK1-CT-20011827. https://cordis.europa.eu/project/rcn/72648_en.html
- 17 <https://www.greatitalianfoodtrade.it>
- 18 Sakandar HA, Ahmad S, Perveen R, et al. Camel milk and its allied health claims: a review. Progress in Nutrition 2018;20:15-29.
- 19 Miniero R, Mazza GA, Pasqua A, et al. Composizione e potenzialità terapeutiche del latte di cammella. Large Animal Review 2014;20:125-132.
- 20 Khaskheli M, Arain MA, Chaudhry S, et al. Physico-Chemical Quality of Camel Milk. J Agri Soc Sci 2005;1:164-166.
- 21 Rasheed Z. Medicinal values of bioactive constituents of camel milk: a concise report. Int J Health Sci 2017;11:1-2.
- 22 Haddadin MSY, Gammoh SI, Robinson RK. Seasonal variation in the chemical composition of camel milk in Jordan. J Dairy Res 2008;75:8-12.
- 23 El-Agamy E, Nawar MA. Nutritive and immunological values of camel milk: a comparative study with milk other species. 2nd International Camelid Conference. Agro-economics of Camelid Farm. Almaty, Kazakhstan 8-12 Sept 2000.
- 24 Yadav AK, Kumar R, Priyadrshini L, et al. Composition and medical properties of camel milk: a review. Asian J Dairy and Food Res 2015;34:83-91.
- 25 Alhaj OA. Exploring potential therapeutic properties of camel milk. In: Alhaj OA, Faye B, Agrawal RP. Handbook of Research on Health and environmental benefits of camel products. USA: IGI-Global 2020, pp. 123-154.
- 26 Karaman AD, Yıldız Akgül F, Ögüt S, et al. Gross composition of raw camel's milk produced in Turkey. Food Sci Technol 2021. <https://doi.org/10.1590/fst.59820>
- 27 Ryskaliyeva A, Henry C, Miranda G, et al. Combining different proteomic approaches to resolve complexity of the milk protein fraction of drome-

- dary, Bactrian camels and hybrids, from different regions of Kazakhstan. *PLoS One* 2018;13:e0197026.
- 28 Faye B, Konuspayeva G, Bengoumi M. Vitamins of camel milk: a comprehensive review. *Journal of Camelid Science* 2019;12:17-32.
- 29 Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al. The effect of food intake on the pharmacokinetics of oral basal insulin: a randomised crossover trial in healthy male subjects. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:1497-1504.
- 30 Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:179-188.
- 31 Shirzadian T, Nourbakhsh MS, Fattahi A, et al. Characterization and optimization of de-esterified Traganth-chitosan nanocomposite as a potential carrier for oral delivery of insulin: in vitro and ex vivo studies. *J Biomed Mater Res A* 2021. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37202>
- 32 West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetes Med* 2000;17:171-180.
- 33 Varvarovská J, Racek J, Stetina R, et al. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2004;58:539-545.
- 34 Badr G, Ramadan NK, Sayed LH, et al. Why whey? Camel whey protein as a new dietary approach to the management of free radicals and for the treatment of different health disorders. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20:338-349.
- 35 Ibrahim HR, Isono H, Miyata T. Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins. *Anim Nutr* 2018;4:273-280.
- 36 Mati A, Senoussi-Ghezali C, Si Ahmed Zennia S, et al. Dromedary camel milk proteins, a source of peptides having biological activities – a review. *International Dairy Journal* 2017;73:25-37.
- 37 Al-Shamsi KA, Mudgil P, Hassan MH, et al. Camel milk protein hydrolysates with improved techno-functional properties and enhanced antioxidant potential in vitro and in food model systems. *J Dairy Sci* 2018;101:47-60.
- 38 Maqsood S, Al-Dowaila A, Mudgil P, et al. Comparative characterization of protein and lipid fractions from camel and cow milk, their functionality, antioxidant and antihypertensive properties upon simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chem* 2019;279:328-338.
- 39 Shori AB. Camel milk as a potential therapy for controlling diabetes and its complications: a review of in vivo studies. *J Food Drug Anal* 2015;23:609-618.
- 40 El Sherbini ES, El Sayed GR, Tantawy E. Effect of Camel milk on oxidative stresses in experimentally induced diabetic rabbits. *Veterinary Research Forum* 2010;1:30-43.
- 41 Agrawal RP, Kochar DK, Sahani MS, et al. Hypoglycemic activity of camel milk in streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Diab Dev Count* 2004;24:47-49.
- 42 Agrawal RP, Sahani MS, Tuteja FC, et al. Hypoglycemic activity of camel milk in chemically pancreatized rats: an experimental study. *Int J Diab Dev Count* 2005;25:75-79.
- 43 Badr G. Camel whey protein enhances diabetic wound healing in a streptozotocin-induced diabetic mouse model: the critical role of β -defensin-1, -2 and -3. *Lipids Health Dis* 2013;12:46.
- 44 Al-Numair KS. Type II diabetic rats and the hypolipidemic effect of camel milk. *J Food Agric Environ* 2010;8:77-81.
- 45 Khan AA, Alzohairy MA, Mohieldin AH. Antidiabetic effects of camel milk in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Biochem Mol Biol* 2013;3:151-158.
- 46 Korish AA, Abdel Gader AGM, Alhaider AA. Comparison of the hypoglycemic and antithrombotic (anticoagulant) actions of whole bovine and camel milk in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *J Dairy Sci* 2020;103:30-41.
- 47 Sboui A, Djegham M, Khorchani T, et al. Effect of camel milk on blood glucose, cholesterol and total proteins variations in alloxan-induced diabetic dogs. *Int J Diab Metabol* 2010;18:5-11.
- 48 Hussain H, Wattoo F, Wattoo MHS, et al. Camel milk as an alternative treatment regimen for diabetes therapy. *Food Sci Nutr* 2021;9:1347-1356.
- 49 Sboui A, Aroua A, Omrane B, et al. Antidiabetic activity of coagulum from camel milk on experimental diabetes. *American Journal of Food Science and Health* 2020;6:128-131.
- 50 Mansour AA, Nassan M, Saleh OM, et al. Protective effect of camel milk as anti-diabetic supplement: biochemical, molecular and immunohistochemical study. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2017;14:108-119.
- 51 Deeba F, Qureshi AS, Kamran M, et al. Short term therapeutic efficacy of camel milk Vis-À-Vis buffalo milk in Alloxan® induced diabetic rabbits. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:915-923.
- 52 Kilari BP, Mudgil P, Azimullah S, et al. Effect of camel milk protein hydrolysates against hyperglycemia, hyperlipidemia, and associated oxidative stress in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Dairy Sci* 2021;104:1304-1317.
- 53 Agrawal RP, Swami SC, Beniwal R, et al. Effect of camel milk on glycemic control, risk factors and diabetes quality of life in type-1 Diabetes: a randomised prospective controlled study. *Int J of Diab Dev Countries* 2002;22:70-74.
- 54 Agrawal RP, Swami SC, Beniwal R, et al. Effect of camel milk on glycemic control, lipid profile and diabetes quality of life in type 1 diabetes: a randomised prospective controlled cross over study. *Indian J Animal Sci* 2003;73:1105-1110.
- 55 Agrawal RP, Sharma S, Beniwal R, et al. Camel milk as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic control and reduction in doses of insulin in patients with type-1 diabetes: a 1 year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:176-177.
- 56 Agrawal RP, Saran S, Sharma P, et al. Effect of camel milk on residual beta-cell function in recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:494-495.
- 57 Agrawal RP, Jain S, Shah S, et al. Effect of camel milk on glycemic con-

- trol and insulin requirement in patients with type 1 diabetes: 2-years randomized controlled trial. *Euro J Clin Nutri* 2011;65:1048-1052.
- 58 El-Sayed MK, Al-Shoeibi ZY, Abd El-Ghany AA, et al. Effects of camel's milk as a vehicle for insulin on glycaemic control and lipid profile in type 1 diabetics. *Am J Biochem Biotechnol* 2011;7:179-189.
- 59 Mohamad RH, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, et al. Camel milk as an adjuvant therapy for the treatment of type 1 diabetes: verification of a traditional ethnomedical practice. *J Med Food* 2009;12:461-465.
- 60 Mullaicharam AR. A review on medicinal properties of Camel milk. *World J Pharm Sci* 2014;2:237-242.
- 61 Agrawal RP, Sharma P, Gafoorunissa SJ, et al. 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* 2011;82:181-186.
- 62 Ejtahed HS, Niasari Naslaji A, Mirmiran P, et al. Effect of camel milk on blood sugar and lipid profile of patients with type 2 diabetes: a pilot clinical trial. *Int J Endocrinol Metab* 2015;13:e21160.
- 63 Wang SY, Liang JP, Shao WJ, et al. Effect of raw camel milk in type 2 diabetes animal models and patients: ten months randomised study. *Journal of Camel Practice and Research* 2009;16:107-113.
- 64 Shareha AM, Abujnah Y, Gnan SO, et al. Effect of raw Camel milk on type 2 diabetic patients. *Libyan J Agriculture* 2016;21:74-85.
- 65 Margdarinejad M, Sanagoo A, Zadeh FM, et al. Effect of camel milk in comparison with cow milk on blood glucose and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Nurs Midwifery Sci* 2021;8:15-19.
- 66 Agrawal RP, Budania S, Sharma P, et al. Zero prevalence of diabetes in camel milk consuming Raica community of north-west Rajasthan, India. *Indian Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:290-296.
- 67 Bhat DK, Kanga U, Kumar N, et al. The Raikas- a unique combination of high prevalence of type susceptibility genes and near zero incidence of the disease. *Hum Immunol* 2014;75:1252-1258.
- 68 Kalra S, Dhingra M. Childhood diabetes in India. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018;23:126-130.
- 69 Ayoub MA, Palakkott AR, Ashraf A, et al. The molecular basis of the anti-diabetic properties of camel milk. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:305-312.
- 70 Hassen KA. Review on nutritional, medicinal value of camel milk and its public health importance. *Intern J Integrated Education* 2020;3:348-363.
- 71 Aqib AI, Ahmad A. Camel Milk an Alternative Therapeutic for Diabetes. *EC Veterinary Science ECO* 2019;2;10-13.
- 72 Malik A, Al-Senaidy A., Skrzypczak-Jankun E, et al. A study of the anti-diabetic agents of camel milk. *Int J Mol Med* 2012;30:585-592.
- 73 Almohmadi W, Allen J. Glucose regulatory hormones in camel, cow, goat, and human milk. Glucose regulatory hormones in camel, cow, goat, and human milk. *Dietary Bioactive Components* 2019;3(Suppl 1).
- 74 Asha A, Pareek K., Shah S. In silico physico-chemical comparative study of human and camel insulin. *IOSR Jour Pharmacy* 2016;6:50-53.
- 75 Abou-Soliman NHI, Awad S, Desouky MM. Effect of digestive enzymes on the activity of camel-milk insulin. *Int J Dairy Technol* 2020;73:341-344.
- 76 Abdel Gader AGM, Alhaider AA. The unique medicinal properties of camel products: a review of the scientific evidence. *J Taibah Univ Med Sci* 2016;11:98-103.
- 77 Mirmiran P, Ejtahed HS, Angoorani P, et al. Camel milk has beneficial effects on diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Endocrinol Metab* 2017;15:e42150.
- 78 Aqib AI, Fakhar-e-Alam Kulyar M, Ashfaq K, et al. Camel milk insuline: pathophysiological and molecular repository. *Trends Food Sci Technol* 2019;88:497-504.
- 79 Addalla KO. An overview of the therapeutic effects of camel milk in the treatment of type1 diabetes mellitus. *J Biomol Res Ther* 2014;3:118.
- 80 Hailu Y, Hansen EB, Seifu E, et al. Functional and technological properties of camel milk proteins: a review. *J Dairy Res* 2016;83:422-429.
- 81 Dubey US, Lal M, Mittal A, et al. Therapeutic potential of camel milk. *Emir J Food Agric* 2016;28:164-176.
- 82 Khalesi M, Salami M, Moslehi-shad M, et al. Biomolecular content of camel milk: a traditional superfood towards future healthcare industry. *Trends Food Sci Technol* 2017;62:49-58.
- 83 Hammam ARA. Compositional and therapeutic properties of camel milk: a review. *Emir J Food Agric* 2019;31:148-152.
- 84 Abdulrahman AO, Ismael MA, Al-Hosaini K, et al. Differential effects of camel milk on insulin receptor signalling – Toward understanding the insulin-like properties of camel milk. *Front Endocrinol* 2016;7:4.
- 85 Nongonierma AB, Paoletta S, Mudgil P, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties of camel milk protein hydrolysates generated with trypsin. *Journal of Functional Foods* 2017;34:49-58.
- 86 Mudgil P, Kamal H, Yuen GC, et al. Characterization and identification of novel antidiabetic and anti-obesity peptides from camel milk protein hydrolysates. *Food Chem* 2018;259:46-54.
- 87 Ashraf A, Mudgil P, Palakkott A, et al. Molecular basis of the anti-diabetic properties of camel milk through profiling of its bioactive peptides on dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) and insulin receptor activity. *J Dairy Sci* 2021;104:61-77.
- 88 Mohammed W, El Magdoub HM, Schaaln M. Renoprotective effect of camel milk in pediatric diabetic ketoacidosis: a focus on TLR-4/MAPK axis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:88-95.
- 89 Agrawal RP, Dogra R, Mohta N, et al. Beneficial effect of camel milk in diabetic nephropathy. *Acta Biomed* 2009;80:131-134.
- 90 Hamad EM, Abdel-Rahim EA, Romeih EA. Beneficial effect of camel milk on liver and kidneys function in diabetic Sprague-Dawley rats. *Int J Dairy Sci* 2011;6:190-197.
- 91 Akbar MA, Faraz A, Waheed A. Therapeutic features of the Camel

- milk – a review. *International J Camel Science* 2020;2:35-46.
- ⁹² Mohammadabadi T. Camel milk; a superfood as a treatment for diabetes. *EC Nutrition* 2019;14:922-933.
- ⁹³ Mohammadabadi T. Camel milk as an amazing remedy for health complications: a review. *Basrah J Agric Sci* 2020;33:125-137.
- ⁹⁴ Alavi F, Salami M, Emam-Djomeh Z, et al. Nutraceutical properties of camel milk. In: Watson RR, Collier RJ, Preedy VR, eds. *Nutrients in dairy and their implications on health and disease*. Amsterdam, Olanda: Academic Press 2017, pp. 451-468.
- ⁹⁵ Swelum AA, El-Saadony MT, Abdo M, et al. Nutritional, antimicrobial and medicinal properties of Camel's milk: a review. *Saudi J Biol Sci* 2021;28:3126-3136.

How to cite this article: Miniero R, Mahadi AM, Mazza GA, et al. Evidenze pre-cliniche e cliniche sugli effetti ipoglicemizzanti del latte di cammella. Un cibo tradizionale che può diventare un nutraceutico per il diabete? *Aggiornamento delle conoscenze. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2021;13:15-26.

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>