

Una panoramica sull'apiterapia e le sue applicazioni cliniche

Pubblicato su *Phytomedicine Plus*

Volume 2, Numero 2, maggio 2022

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031322000252#sec0004>

ABSTRACT

Quadro generale

L'umanità ha beneficiato dei prodotti delle api nel corso dei secoli per curare e prevenire varie malattie e l'apiterapia è stata impiegata in diversi paesi come medicina complementare. Questa panoramica mira a discutere la ricerca scientifica e le sperimentazioni cliniche utilizzando i prodotti delle api e il loro rapporto con l'apiterapia.

Metodi

Vengono discusse ricerche scientifiche basate su studi condotti *in vitro* utilizzando diverse colture cellulari e studi *in vivo* su topi o altri animali da esperimento. Sono documentati anche studi clinici che utilizzano prodotti delle api.

Risultati

Vengono presentate le applicazioni più comuni dei prodotti delle api in apiterapia, i casi di allergia ai prodotti delle api e l'apiterapia per il trattamento delle allergie. Vengono discussi la standardizzazione dei prodotti delle api e il loro uso nella ricerca e nell'apiterapia.

Conclusione

L'apiterapia è praticata in alcune parti del mondo, apportando benefici a individui e pazienti sani, senza un chiaro consenso sulla sua applicazione secondo le regioni del mondo o un uso prevalente di prodotti delle api e malattie trattate. Si trovano raccomandazioni diverse sull'uso dei prodotti delle api e le persone ingeriscono quantità diverse di prodotti delle api una o più volte al giorno. Sebbene abbiamo fatto molti progressi nella conoscenza dei prodotti delle api, è imperativo sfruttarne le potenzialità e standardizzarne l'uso, comunicando i risultati in eventi scientifici e divulgativi per rafforzare lo scambio di informazioni tra apicoltori, ricercatori, apicoltori, nutrizionisti, medici, commercianti e consumatori di prodotti delle api. In caso contrario, lavoreremo sempre separatamente, senza integrare le nostre competenze.

INTRODUZIONE

Le api producono un gran numero di prodotti che contengono componenti bioattivi come miele, propoli, pappa reale, polline d'api, cera d'api e veleno d'api, usati da secoli da diverse civiltà per curare varie malattie ([Al Naggar et al., 2021](#)).

La ricerca sui prodotti naturali ha acquisito importanza negli ultimi tempi per prevenire o curare diverse malattie. È aumentato anche l'interesse per i prodotti delle api e per l'apiterapia ([JD Lee et al., 2005](#) ; [Fratellone, 2015](#) ; Bognadov, 2020; [Doko et al., 2020](#)). L'apiterapia è il trattamento con le api o i loro prodotti come agenti terapeutici o per prevenire malattie o controllarne la progressione. Al giorno d'oggi, l'apiterapia fa parte della medicina complementare e integrativa in molti paesi. Inoltre, a causa dei loro nutrienti, è aumentato il consumo di prodotti delle api come nutraceutici e integratori alimentari ([Pasupuleti et al., 2017](#) ; [Al Naggar et al., 2021](#)).

La ricerca sull'attività farmacologica dei prodotti delle api è aumentata negli ultimi decenni, rivelando numerose proprietà biologiche. *Studi in vitro* e *in vivo* e studi clinici hanno dimostrato che i prodotti delle api possono essere indicati per il trattamento di numerose malattie e per il mantenimento dello stato di salute e per l'omeostasi ([Kwon et al., 2001](#) ; [Zhu e Wongsiri, 2008](#) ; [White e Nezvesky, 2009](#) ; [Jull et al., 2015](#) ; [Tasca et al., presentato](#)). Inoltre, i prodotti delle api sono costantemente utilizzati in campo alimentare, cosmetico e dall'industria farmaceutica, per la ricerca di nuovi farmaci ([Berretta et al., 2020](#)).

L'apiterapia è stata impiegata in diversi Paesi e il Brasile si distingue non solo per la diversità delle risorse per le api, ma anche per la ricerca sui prodotti delle api. Utilizzando il database Web of Science, [Senel e Demir \(2018\)](#) hanno condotto uno studio bibliometrico sull'apiterapia nella letteratura della medicina complementare tra il 1980 e il 2016. Il Brasile si è classificato al primo posto per numero di pubblicazioni, seguito da Stati Uniti, Cina, Giappone e Turchia. Secondo il loro punteggio, i paesi più produttivi nell'apiterapia sono stati Svizzera, Croazia e Bulgaria.

Non c'è un chiaro consenso sull'applicazione dell'apiterapia secondo le regioni del mondo. Inoltre, le persone confondono le informazioni ottenute dalla conoscenza popolare con esperimenti scientifici. L'apiterapia è però molto di più. Pertanto, questa recensione mira a discutere la ricerca scientifica basata su studi condotti *in vitro* utilizzando diverse colture cellulari e *in vivo* con topi, ratti o altri animali da esperimento. Sono documentate anche sperimentazioni cliniche con prodotti delle api, anche se non sempre vengono riportati i meccanismi d'azione coinvolti nella loro attività. Nel tentativo di colmare il divario tra apicoltori, apiterapisti e le prove scientifiche della ricerca sui prodotti delle api, abbiamo mirato ad analizzare la pratica

dell'apiterapia a livello globale e combinare le conoscenze tradizionali con le prove scientifiche. Particolare attenzione è stata data agli studi clinici, ai tipi di interventi e agli esiti.

Il database PubMed (<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/>) è stato utilizzato per valutare gli studi terapeutici che coinvolgono i prodotti delle api, cercando l'attività biologica di ciascun prodotto delle api. Sono state valutate le seguenti parole chiave: “attività biologica miele”, “attività biologica propoli”, “attività biologica veleno d'api”, “attività biologica polline d'api”, “attività biologica pane d'api”, “attività biologica pappa reale”, “attività biologica apilarnil” e “attività biologica della cera d'api”.

I criteri di inclusione per la selezione dei manoscritti: sono stati inclusi solo i manoscritti che trattano l'attività biologica di ciascun prodotto. Criteri di esclusione: i manoscritti relativi alla composizione chimica dei prodotti delle api, recensioni, ricerche incentrate su composti isolati e prodotti di api senza pungiglione sono stati scartati. Alcuni manoscritti sono stati respinti per altri motivi, come la citazione di un particolare prodotto delle api senza indagare sulla sua attività biologica, articoli che trattano informazioni superficialmente e quelli al di fuori dello scopo. Nonostante ci siano molte informazioni sui siti internet, sono stati evitati gli abstract di eventi scientifici, comunicazioni personali e dati non pubblicati. Altrimenti, potremmo includere informazioni generali prive di conferme o credibilità (Fig.1).

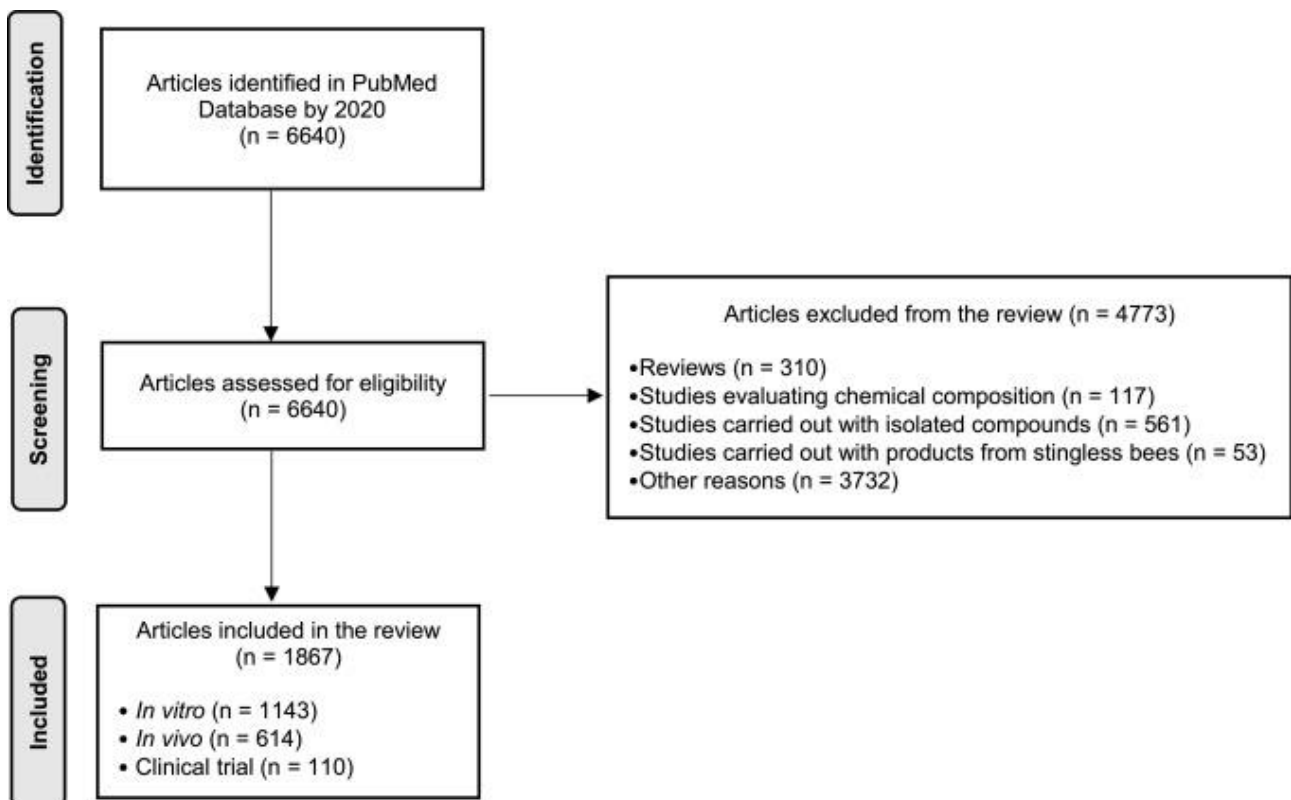


Fig. 1 . Diagramma di flusso per identificare e selezionare gli articoli inclusi nella recensione.

Il numero di manoscritti pubblicati fino al 2020 è mostrato nella Tabella 1 .

Tabella 1 . Numero di articoli pubblicati relativi all'attività biologica dei prodotti delle api, valutazione di test in vitro e in vivo e studi clinici.

Prodotto delle api	Numero di manoscritti	Manoscritti inclusi*	Saggi in vitro	In vivo	Test clinici
Miele	1418	248	172	51	25
Propoli	1545	987	655	309	23
Veleno d'api	3020	453	232	175	46
Polline d'api	223	48	26	22	0
Pane d'api	198	5	5	0	0
Pappa reale	173	93	49	38	6
Cera d'api	40	28	4	14	10
Apilarnil	10	10	–	5	–

* Sono stati inclusi solo manoscritti che trattano dell'attività biologica di ciascun prodotto, scartando quelli relativi alla loro composizione chimica, revisioni, ricerche incentrate su composti isolati e prodotti da api senza pungiglione.

L'IMPORTANZA DEI PRODOTTI DELL'ALVEARE PER LE API

Prima di discutere i benefici dell'apiterapia, è importante comprendere l'importanza dei prodotti delle api per le api e per l'alveare. Le stesse api sintetizzano chimicamente cera, veleno e pappa reale, mentre miele, propoli, polline d'api e pane d'api derivano dalla modificazione del materiale di origine vegetale da parte delle api ([Al Naggar et al., 2021](#)).

Il **miele** deriva dal nettare floreale o dalle secrezioni delle parti vive delle piante, raccolte e trasformate dalle api. Viene depositato, disidratato, immagazzinato e lasciato maturare nel favo. Il miele è una delle principali fonti di energia per le api, contiene principalmente carboidrati e sostanze minori come acidi organici, proteine, minerali e vitamine ([Jones, 2009](#) ; [Quicazán e Zuluaga, 2016](#)). La conoscenza della composizione del miele secondo la fitogeografia in cui è stato prodotto ne garantisce la genuinità e aggiunge valore all'alimento. L'enorme quantità di dati relativi al miele richiede analisi statistiche multivariate specificamente per discriminare l'origine dei mieli ([Quicazán e Zuluaga, 2016](#)).

All'interno dell'alveare le api immagazzinano il cibo e la regina depone centinaia di uova al giorno, che diventano larve, pupe e api adulte. Pertanto, l'alveare deve essere protetto da predatori e microrganismi. La **propoli** è coinvolta nella protezione dell'alveare. È composta da sostanze secrete da piante, essudati e resine, e questo materiale viene masticato, mescolato con secrezioni salivari e cera. La propoli viene applicata in strati sottili sulle pareti interne dell'alveare per sterilizzare l'ambiente, riducendo l'ingresso dell'alveare, coprendo fessure o aperture e rinforzando i bordi sottili dei favi. La propoli è anche usata per imbalsamare gli invasori morti all'interno dell'alveare. Pertanto, la propoli è un materiale da costruzione e un agente protettivo nell'alveare, svolgendo un ruolo importante nell'immunità sociale delle api ([Bankova et al., 2016](#) ; [Goblirsch et al., 2020](#)).

Oltre alla protezione offerta dalla propoli, le api producono **veleno d'api** (BV) e pungono attraverso il loro dispositivo di inoculazione (un pungiglione). Il pungiglione si è evoluto dall'apparato di deposizione e solo le femmine sono in grado di pungere. Il BV è una sostanza complessa prodotta da un'apposita ghiandola situata nella cavità addominale ([Ali, 2012](#)).

Il **polline d'api** è la principale fonte di proteine per le api. Questo prodotto deriva dall'agglutinazione del polline dei fiori da parte delle api operaie utilizzando nettare e sostanze salivari, che poi depositano all'interno dell'alveare. Oltre alle proteine, il polline ha una fonte nutrizionale di lipidi, vitamine, minerali e alcuni carboidrati ([Serra Bonvehí e Jordá, 1997](#) ; [Campos et al., 2016](#)). Le api producono anche un prodotto a base di polline che, dopo la raccolta e lo stoccaggio all'interno dell'alveare, viene trasformato in "**pane d'api**" da microrganismi attraverso una fermentazione dell'acido lattico ([Del Risco-Ríos et al., 2012](#) ; [Anderson et al., 2014](#)).

Le api operaie producono la **pappa reale** (RJ) attraverso le loro ghiandole ipofaringee e mandibolari. La RJ è una sostanza viscosa, da biancastra a gialla, e dal sapore acido. La sua complessa composizione comprende proteine, acidi grassi, zuccheri e minerali ([Simúth, 2001](#)). La RJ è utilizzata per un breve periodo nella dieta delle larve e per tutta la vita della regina ([Campos et al., 2016](#)).

Le api producono la **cera d'api** come materiale da costruzione per i loro favi utilizzando le ghiandole cerifere situate nella parte ventrale dell'addome. Il favo è destinato non solo alla conservazione di miele, polline e pappa reale, ma anche alla deposizione delle uova e allo sviluppo delle giovani api ([Eshete e Eshetie, 2018](#)). La produzione di cera è massima nella fase di crescita della colonia. Contiene principalmente esteri di acidi grassi superiori e alcoli. Oltre agli esteri, la cera d'api contiene piccole quantità di idrocarburi, acidi liberi, alcoli e altre sostanze ([Bognadov, 2004](#)).

L'APITERAPIA IN BREVE

L'inizio del rapporto tra uomini e api potrebbe essersi evoluto nei primi tempi dei nostri antenati, e l'interazione con le api deve essere avvenuta anche prima *dell'Homo sapiens* ([Boesch et al., 2009](#)). Documenti etnografici e arte rupestre hanno dimostrato che i primati utilizzavano strumenti per accedere agli alveari ([Crittenden, 2011](#)). Infatti, la storia delle api e dei loro prodotti può essere fatta risalire a scavi archeologici, pitture rupestri, geroglifici e templi ([Zhu e Wongsiri, 2008](#) ; [Crittenden, 2011](#)).

La prima documentazione sull'apicoltura è iniziata quando gli esseri umani hanno iniziato ad allevare le proprie api, progettando cavità artificiali in cui le api potessero vivere e realizzare i loro prodotti. Miele, polline e larve di api facevano parte della dieta dei primi membri del genere *Homo* ([Crittenden, 2011](#)). Gli uomini primitivi impararono a cercare le arnie e furono sicuramente i primi a ricevere l'apiterapia a causa delle punture di api. Il miele è stato utilizzato per migliaia di anni, come osservato in diversi testi religiosi tra cui i Veda (scritture indù), il Corano e la Bibbia ([Ali, 2012](#)). L'apiterapia è stata esplorata empiricamente nell'antica Cina e in Egitto. Romani e Greci usavano i prodotti delle api per scopi medicinali. È tradizionalmente riconosciuta in molti paesi, come Romania, Lituania, Slovenia, Bulgaria, Germania, Svizzera, Nigeria e altri ([Ayansola et al., 2012](#) ; [Trumbeckaite et al., 2015](#)). L'attuale livello di scienza e tecnologia medica non è disponibile per tutti ovunque. L'apiterapia è accessibile per la salute umana e vale la pena divulgarla e diffonderla in quanto è un metodo semplice ed efficace di cura della salute, poiché una colonia di api è come un "laboratorio farmaceutico" ([Zhu e Wongsiri, 2008](#)).

L'apiterapia si basa sulle conoscenze tradizionali fornite da alcune civiltà con l'obiettivo di ripristinare l'omeostasi del corpo. È una branca della medicina alternativa e, sebbene il valore della medicina allopatrica sia ben riconosciuto, l'approccio dell'apiterapia alla guarigione è integrativo ([Habryka et al., 2016](#)). Può comprendere l'uso di prodotti dell'alveare da soli o in combinazione con piante medicinali e loro derivati (api-farmacopea), nonché protocolli clinici che prevedono l'uso dell'api-farmacopea e/o delle api (api-medicina) ([Gupta e Stangaciu, 2014](#)).

L'apiterapia è stata applicata per trattare malattie (artrite, infezioni, sclerosi multipla) e i loro sintomi, oltre a dolori e lesioni come ferite e ustioni; tuttavia, il trattamento richiede pazienza e perseveranza e deve essere adattato a ciascun individuo, a causa delle diverse reazioni biologiche individuali ([Habryka et al., 2016](#)).

[Hellner et al. \(2008\)](#) ha riportato l'uso dell'apiterapia tra gli apicoltori tedeschi, descrivendo le linee guida proposte dal dottor Stefan Stangaciu, uno dei protagonisti nel campo dell'apiterapia. Secondo le raccomandazioni del dottor Stangaciu, è importante testare le allergie dovute ai prodotti delle api. Piccole dosi possono essere utilizzate per trattare le allergie ai prodotti delle api (come allergia al polline, al veleno d'api e al miele). Il dosaggio dei prodotti delle api deve essere gradualmente

aumentato e stabilito con precisione in base all'età, al peso, alle condizioni di ciascun paziente e al momento dell'applicazione. Diversi veicoli possono essere utilizzati per raggiungere la zona interessata: liquidi (tè, acqua, succhi), creme/unguenti, supposte, iniezioni e per inalazione. La durata del trattamento può variare a seconda del bioritmo e della malattia del paziente. Ogni paziente è considerato unico e quindi riceve un trattamento individuale, soprattutto per il trattamento di malattie croniche, che richiede perseveranza. Si presume che i prodotti delle api abbiano un effetto sinergico, soprattutto se abbinati a uno stile di vita sano; inoltre, non tutte le persone reagiscono in modo simile ai trattamenti ed è incoraggiato un approccio graduale ([Hellner et al., 2008](#)).

In Brasile, l'apiterapia tende ad essere una pratica in espansione ed è entrata a far parte della Politica Nazionale delle Pratiche Integrative e Complementari (PNPIC – Ministero della Salute, Regolamento 702, 21 marzo 2018). Il PNPIC è d'accordo con il Ministero della Salute e l'influenza dei parametri internazionali, delle conferenze sanitarie nazionali relative alle rivendicazioni sociali, all'insegnamento e alla ricerca, all'ingresso nell'agenda politica, alla leadership federale e alle sfide all'istituzionalizzazione. Il PNPIC si è ampliato dalla sua istituzionalizzazione nel 2006, monitorando le pratiche brasiliane. Secondo i dati ottenuti nel 2019, il PNPIC era disponibile in 17.335 servizi della rete sanitaria forniti in 4297 contee ([Brasile, 2020a](#)). Il PNPIC mira a stimolare i meccanismi naturali per prevenire le malattie e promuovere la salute attraverso pratiche efficaci e sicure, con l'obiettivo di integrare l'essere umano con l'ambiente e la società come approccio olistico. Il PNPIC comprende apiterapia, omeopatia, piante medicinali e fitoterapici, medicina tradizionale cinese, agopuntura, medicina antroposofica e altre pratiche adottate nel sistema sanitario pubblico nazionale (SUS) ([Brasile, 2021](#)).

La resistenza della società biomedica e le controversie di interesse hanno sfidato questo processo in Brasile. Nonostante i progressi nella diffusione delle pratiche, le azioni della direzione federale non sono state accompagnate da cambiamenti significativi nella formazione dei professionisti e nella pratica sanitaria egemonica ([Silva et al., 2020a](#)).

Recentemente, nello Stato di Santa Catarina (sud del Brasile), agli operatori sanitari è stato raccomandato di applicare trattamenti integrativi e complementari (inclusa l'apiterapia) per trattare i pazienti con la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) durante la pandemia, come trattamento complementare individuale e moderato ([Brasile, 2020b](#)).

L'apiterapia è una pratica in crescita in tutto il mondo ed efficace nell'alleviare un ampio spettro di malattie ([Grassberger et al., 2013](#) ; [Basa et al., 2016](#)). Attualmente, l'apiterapia si è dimostrata una pratica su base scientifica poiché i prodotti delle api possono fornire nutrienti e sostanze attive, ripristinando la salute e l'energia vitale.

In generale, gli apicoltori non si considerano apiterapisti, sebbene la maggior parte di loro abbia riportato benefici utilizzando i prodotti delle api ([Hellner et al., 2008](#)). A seconda della fonte, la composizione chimica dei prodotti delle api può variare e di conseguenza le loro azioni terapeutiche ([Chen et al., 2000](#) ; [Aljaghwan et al., 2021](#)). La qualità dei prodotti utilizzati in apiterapia è soggetta a fattori quali il suolo, il clima, le modalità di raccolta e conservazione, le fonti botaniche. Pertanto, è importante stabilire le condizioni in cui sono stati ottenuti i prodotti, per non esporre il paziente a rischi di contaminazione e migliorare i risultati.

Tuttavia, questioni importanti possono essere sollevate riguardo all'apiterapia. Come sono stati stabiliti i parametri dalle civiltà che utilizzano i prodotti delle api, per quanto riguarda la loro origine, quantità o concentrazione, tipo di estrazione o preparazione e altre questioni pratiche? Probabilmente l'apiterapia è iniziata empiricamente e ha portato a interessanti applicazioni. La conoscenza tradizionale è estremamente importante e utile, ed è stata la base della ricerca scientifica.

Poiché la ricerca è molto avanzata negli ultimi decenni, questa conoscenza scientifica è stata utilizzata dagli apiterapisti? In che modo gli apiterapisti hanno standardizzato l'uso dei prodotti delle api e le loro applicazioni? Sebbene la gente pensi che i prodotti naturali non presentino rischi, ci sono effetti negativi o interazioni tra i prodotti delle api e i farmaci comunemente usati per curare le malattie?

Ancora una volta, sottolineiamo la necessità di stabilire una migliore comunicazione tra apicoltori, apiterapisti, ricercatori, nutrizionisti, medici, venditori e consumatori di prodotti delle api.

RICERCA SUI PRODOTTI DELLE API E LORO APPLICAZIONI IN APITERAPIA

Miele

Il miele è un prodotto viscoso e aromatico, con una composizione variabile a seconda della sua origine botanica. L'identificazione del miele è strettamente correlata alla sua origine botanica ([Stangaciu et al., 2015](#)). In generale, il miele è composto da zuccheri (fruttosio, glucosio, saccarosio, maltosio , isomaltosio , maltulosio, trealosio, maltotriosio , melezitiosio e altri), acqua ed enzimi (invertasi, α - e β -amilasi, glucosio ossidasi , catalasi). Proteine e amminoacidi si trovano in basse quantità, così come vitamine (principalmente B e C), alcuni minerali (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn e Zn), granuli di polline e altri fitochimici. Alcune caratteristiche come il colore, l'odore e il sapore dipendono dalle fonti floreali, dalle regioni geografiche, dai fattori stagionali e dalle specie di api coinvolte nella produzione del miele. È anche influenzato dalle condizioni climatiche, dalla manipolazione e dallo stoccaggio ([Silva et al., 2016](#) ; [Almeida-Muradian et al., 2020](#)).

Le persone, in tutto il mondo, hanno sempre usato empiricamente il miele come medicina per curare una varietà di malattie. Gli studi hanno dimostrato il valore nutritivo del miele e le sue proprietà terapeutiche, come antiossidante,

antimicrobico, antiparassitario, antinfiammatorio, antitumorale, protettore cardiovascolare, principalmente come prodotto curativo ([Khan et al., 2017](#)).

Una delle caratteristiche più esplorate del miele per scopi medicinali è la sua azione antiossidante ([Džugan et al., 2018](#)), dovuta all'attività di composti polifenolici (acidi fenolici e flavonoidi), vitamine C ed E ed enzimi (catalasi, perossidasi) . I composti polifenolici sono anche coinvolti negli effetti antinfiammatori e antitumorali del miele ([Ranneh et al., 2019](#) ; [Waheed et al., 2019](#) ; [Biluca et al., 2020](#)).

Il potenziale antibatterico del miele è strettamente legato al suo basso contenuto di acqua e alla presenza di glucosio ossidasi, che previene la crescita batterica, distruggendo anche microrganismi come lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), isolato da ferite infette ([Mama et al., 2019](#)).

[Swellam et al. \(2003\)](#) hanno studiato gli effetti del miele contro il cancro della vescica *in vitro* e *in vivo* : il miele ha ridotto la proliferazione delle linee cellulari T24 e MBT-2 *in vitro* ; inoltre, il miele, sia iniettato intra-lesioni che somministrato per via orale, ha inibito la crescita tumorale nei topi.

Il miele è stato studiato da solo o in combinazione con altri prodotti come polline e propoli. [El-Guendouz et al. \(2017\)](#) hanno analizzato gli effetti della somministrazione di miele e propoli di *Capparis spinosa* per 21 giorni, verificando che questa combinazione esercitasse un'azione diuretica nei ratti.

Gli studi clinici hanno rivelato la capacità del miele di guarire le ferite. [Moghazi et al. \(2010\)](#) hanno studiato il potenziale del miele come trattamento topico per l' ulcera del piede diabetico (DFU). Gli individui diabetici con ferite ai piedi infette hanno ricevuto medicazioni con il miele per 3 mesi, con conseguente guarigione significativa di ulcere lievi ma non di ulcere con osso esposto e vascolarizzazione insufficiente. Ciò è stato attribuito agli effetti antimicrobici del miele che creano una barriera e impediscono l'ingresso di microrganismi, stimolando l'epitelizzazione e portando a un rapido assorbimento dell'edema dalla ferita e dall'area circostante.

[Imran et al. \(2015\)](#) hanno valutato l'effetto curativo di una medicazione a base di miele di Beri¹ sulla DFU (179 partecipanti nel gruppo della medicazione al miele e 169 nel gruppo di controllo). Il gruppo trattato con miele ha mostrato una guarigione più efficiente (75,97% su una media di 18 giorni) rispetto ai gruppi di controllo (57,39% su una media di 29 giorni).

[Malhotra et al. \(2017\)](#) hanno condotto uno studio randomizzato per valutare il ruolo del miele di Manuka nelle ferite chirurgiche sulle palpebre di 55 pazienti per 4 mesi. Le cicatrici trattate con miele di Manuka presentavano meno rigidità e meno dolore rispetto ai controlli. Inoltre, i pazienti trattati con miele di Manuka hanno mostrato una minore tendenza alla distorsione della pelle e la cicatrice era meno palpabile.

¹ *n.d.t.* Il miele di Beri proviene dal nettare raccolto dalle api sui fiori dell'albero Sidr - *Ziziphus spina-christi* - in Pakistan. L'albero di Sidr si trova comunemente nelle regioni montuose del Pakistan. È un miele molto apprezzato per il suo gusto squisito e la sua unicità

[Nijhuis et al. \(2012\)](#) hanno confrontato l'effetto clinico di due trattamenti topici in pazienti con intertrigine simmetrica in grandi plliche cutanee : una terapia standard con un unguento all'ossido di zinco e una crema al miele. Entrambi i trattamenti sono stati efficaci; tuttavia, i pazienti trattati con miele hanno riportato meno lamentele di prurito.

[Fakhr-Movahedi et al. \(2018\)](#) hanno condotto uno studio clinico con 68 pazienti ricoverati con sindrome coronarica acuta in Iran, verificando gli effetti di una miscela latte-miele due volte al giorno per tre giorni migliorando la **qualità del sonno** grazie al contenuto di glucosio nel miele che può portare all'assorbimento del triptofano in il cervello.

[Yousaf et al. \(2019\)](#) hanno determinato l'attività antibatterica del miele di Beri in Pakistan rispetto alla sulfadiazina d'argento, su 90 pazienti con ferite infette. Il miele di Beri, non irradiato con raggi gamma, ha migliorato la **guarigione delle ferite** meglio del miele di Beri e della sulfadiazina d'argento irradiati con raggi gamma, diminuendo la carica batterica e riducendo la lunghezza, la larghezza e la profondità delle ferite dei pazienti. Gli autori hanno attribuito le proprietà antibatteriche del miele alla presenza in ambiente acido del perossido di idrogeno e all'elevata osmosi. Oltre ad esercitare un efficace effetto cicatrizzante, il miele svolge un'azione antibatterica, favorendo effetti positivi su malattie infettive come la mucosite . La mucosite orale è uno degli effetti collaterali più preoccupanti nel trattamento dei tumori della testa e del collo con la radioterapia. [Jayaleksemi et al. \(2016\)](#) hanno analizzato l'effetto del miele (15 ml) sulla mucosite orale in 28 pazienti dopo radioterapia. Una differenza significativa nel grado di mucosite orale è stata osservata tra il gruppo sperimentale e quello di controllo dopo 4, 5 e 6 settimane. Inoltre, il 64,28% nel gruppo di controllo ha sviluppato mucosite orale di grado III *contro* il 7,14% nel gruppo sperimentale.

[Charalambous et al. \(2018\)](#) hanno dimostrato l'efficacia di un risciacquo con miele di timo per controllare la mucosite orale indotta da radiazioni in 72 pazienti con tumore della testa e del collo. Le valutazioni settimanali sono state effettuate per 7 settimane e ripetute 6 mesi dopo, rivelando che il miele di timo ha esercitato effetti benefici sulla mucosite orale dovuta alla differenziazione cellulare e tissutale ripristinando l'integrità dell'epitelio e contribuendo alla qualità della vita dei pazienti.

[Ramasamy et al. \(2019\)](#) hanno valutato 40 partecipanti con cancro della testa e del collo, che hanno completato la chemioterapia e/o la radioterapia in Malesia e hanno ricevuto il miele di Tualang² ogni giorno (20 mg) per 8 settimane. Il miele ha **migliorato la resistenza e la qualità della vita**.

Il miele esercita anche una **protezione cardiovascolare** grazie ai suoi polifenoli migliorando la funzione endoteliale , inibendo l'aggregazione piastrinica , riducendo

² *n.d.t.* Il miele di Tualang è un miele raro e prezioso prodotto da una speciale ape gigante "Apis Dorsata", disponibile solo nella foresta pluviale equatoriale del sud-est asiatico. Raccolto dall'eredità della foresta pluviale tropicale di Sumatra.

le risposte infiammatorie e l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL), agendo come antiossidante e riducendo lo stress ossidativo ([Hossen et al., 2017](#)). [Kas'ianenko et al. \(2011\)](#) hanno valutato l'efficacia del trattamento di pazienti con **dislipidemia aterogenica** applicando prodotti delle api (miele, polline e pane d'api). Il miele in combinazione con il polline ha esercitato un effetto **ipolipemizzante** : il colesterolo totale è diminuito del 18,3% e quello LDL del 23,9%.

[Rassad et al. \(2018\)](#) hanno condotto uno studio clinico per studiare l'effetto del consumo di miele rispetto a quello del saccarosio sul profilo lipidico in 60 giovani individui sani. Il gruppo trattato con miele ha ricevuto 70 g di miele/giorno e il secondo gruppo ha ricevuto 70 g di saccarosio/giorno. La glicemia a digiuno, **la pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa diastolica basale** non differivano tra i gruppi, ma il consumo di miele **diminuiva il colesterolo** totale, i trigliceridi (TG) e LDL e aumentava le lipoproteine ad alta densità (HDL), mentre l'assunzione di saccarosio aumentava il colesterolo totale, TG e LDL e HDL diminuito. Il miele contiene antiossidanti come beta-carotene, vitamina C, acido uricoe minerali che svolgono un ruolo nel metabolismo dei lipidi, aumentando il catabolismo dei grassi e di conseguenza riducendone i livelli sierici.

[Ab Wahab et al. \(2018\)](#) hanno studiato gli effetti a lungo termine di 20 g/giorno di miele di Tualang *rispetto a* 20 g/giorno di cocktail di miele (miscela di miele, pane d'api e pappa reale) sui marcatori cardiovascolari e sulle misurazioni antropometriche di 100 **donne in post-menopausa**. I parametri sono stati analizzati dopo 6 e 12 mesi. Dopo 12 mesi, si è verificata una significativa diminuzione della pressione arteriosa diastolica e una riduzione della glicemia a digiuno nel gruppo trattato con miele Tualang rispetto al cocktail al miele.

Inoltre, il miele è stato utilizzato in cosmetici, detergenti per il viso, creme idratanti per la pelle e balsami per capelli e per il trattamento dei brufoli ([Ediriweera e Premarathna, 2012](#)).

[La tabella 2](#) mostra gli effetti del miele in alcuni studi clinici.

Tabella 2 . Sperimentazioni cliniche con il miele: principali approcci, tipologie di sperimentazione, soggetti e gruppi, tipologie di intervento e principali risultati.

Approccio	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento del miele	Risultati principali	Autori
Ulcera del piede diabetico	Randomizzato	Trattamento al miele (n = 179) Trattamento salino (n = 169)	Trattamento al miele 120 giorni	↑ efficienza curativa	Imran et al. (2015)
Guarigione della ferita chirurgica delle palpebre	Singolo cieco randomizzato	n = 46 (29 donne, 17 uomini)	Miele di Manuka due volte al	↓ tendenza alla distorsione	Malhotra et al. (2017)

Approccio	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento del miele	Risultati principali	Autori
			giorno per 6 settimane	cutanea cicatrice meno palpabile	
Parametri cardiovascolari e misurazioni antropometriche delle donne in postmenopausa	Parallelo a due bracci randomizzato in doppio cieco	Miele di Tualang (n = 49) Cocktail di miele (n = 49)	Miele di Tualang 20 g/giorno cocktail di miele 20 g/giorno 6 e 12 mesi	↓ pressione arteriosa diastolica ↓ glicemia a digiuno	Ab Wahab et al. (2018)

Per quanto riguarda l'uso del miele nell'apiterapia, i dati indicano il potenziale del miele per la guarigione di ulcere e ferite, il trattamento della mucosite orale e la protezione cardiovascolare. Il miele esercita **un'azione antinfiammatoria e favorisce la riepitelizzazione dei tessuti**, accelerando la cicatrizzazione e l'attenuazione del dolore. Il miele può essere un substrato per i batteri probiotici e mostra benefici per la **modulazione del microbiota intestinale** ([Mohan et al., 2017](#)). Il miele è stato anche impiegato per curare malattie degli occhi, emorroidi, eczema, infezione alla gola, tosse, asma bronchiale, tubercolosi, epatite, vertigini, affaticamento, costipazione, infestazione da vermi, malattie gastrointestinali. Più recentemente, gli effetti positivi del trattamento del miele sono state segnalate malattie neurologiche, diabete mellito e cancro ([Fratellone, 2015](#); [Samarghandian et al., 2017](#)). Tuttavia, si può dire che non esiste una conclusione definitiva sull'origine del miele, il periodo di assunzione, la quantità, le volte al giorno e altre condizioni per ottenere gli stessi effetti.

Propoli

La propoli è un prodotto resinoso ottenuto dalle api a partire da diverse parti delle piante, come la corteccia degli alberi e le gemme delle foglie, mescolando secrezioni salivari e cera d'api. La parola greca propolis significa "difesa della città", perché le api la usano per sigillare buchi e proteggere l'alveare dall'ingresso di acqua e intrusi ([Bardana, 1998](#)).

Le attività biologiche della propoli variano a seconda della sua composizione chimica ([Sforcin, 2016](#)), che è estremamente complessa e dipende dalla fonte botanica e dal luogo geografico in cui è stata prodotta ([Bankova et al., 2016](#)). Sono state descritte numerose specie botaniche come fonti di propoli: pioppo, betulla, palma, pino, ontano, salice, *Baccharis dracunculifolia* e *Dalbergia ecastophyllum* ([Toreti et al., 2013](#)). La sua composizione può includere aldeidi aromatiche, alcoli, amminoacidi,

esteri, diterpeni, sesquiterpeni, lignani, acidi grassi, vitamine e minerali ([Braakhuis, 2019](#)).

La propoli è stata utilizzata nella medicina popolare fin dall'antichità per un'ampia varietà di scopi. Gli egizi usavano la propoli per imbalsamare i cadaveri e prevenire la putrefazione. Greci e Romani usavano la propoli come disinfettante della bocca e per curare le ferite, grazie alle sue proprietà antisettiche e cicatrizzanti. Gli Incas usavano la propoli come agente antipiretico. I persiani la usavano per curare eczemi, mialgia e reumatismi. Durante la seconda guerra mondiale, la propoli è stata utilizzata per curare la tubercolosi e per la guarigione delle ferite ([Silva-Carvalho et al., 2015](#)).

La maggior quantità di lavori scientifici sui prodotti delle api riguarda la propoli che non è mai passata di moda nel tempo ed è attualmente impiegata in cosmesi, alimenti naturali e bevande, estratti, capsule e collutori.

Studi in vitro che utilizzano saggi di colture cellulari hanno rivelato un'abbondanza di proprietà della propoli, come antiossidante, antimicrobica (in particolare la sua azione antibatterica), antitumorale, antinfiammatoria e immunomodulatoria ([Sforcin, 2016](#) ; [Santiago et al., 2018](#) ; [Conte et al., 2021a](#)). Ultimamente è stato segnalato il potenziale della propoli da includere nel trattamento del COVID-19, inclusi diversi meccanismi e prospettive ([Berretta et al., 2020](#) ; [Ripari et al., 2021](#) ; [Silveira et al., 2021](#)).

Per quanto riguarda gli studi *in vivo*, è stata descritta un'ampia varietà di attività della propoli, come antipsoriasiche (Ledón [et al., 1997](#)), estrogeniche ([Song et al., 2002](#)), antiipertensive ([Mishima et al., 2005a](#)) e immunomodulanti ([Sforcin et al., 2002](#)). al., 2005 ; [Orsatti et al., 2010](#)), a ([Paolino et al., 2006](#)), epatoprotettiva ([Bhadauria et al., 2008](#)), antidiabetiche e ipolipidemiche ([El-Sayed et al. . , 2009](#)), antinfiammatorie ([Butnariu et al., 2011](#)), antitumorali ([Badr et al., 2011](#)), antinefrotossico ([Garoui et al., 2012](#)), antidepressivo e ansiolitico ([Reis et al., 2014](#)), antiallergico ([Yasar et al., 2016](#)), neuroprotettivo ([Nanaware et al., 2017](#)), antiossidante ([Bazmandegan et al., 2017](#)), antiurolitiasi ([López-Cabanillas et al., 2017](#)), cicatrizzante di ferite e ustioni ([Balata et al., 2018](#)), fotoprotettivo ([Batista et al., 2018](#)) e altri.

La propoli è stata anche studiata utilizzando diversi modelli di malattie o disturbi biologici, tra cui l'asma ([Sy et al., 2006](#)), l'insulino-resistenza ([Zamami et al., 2007](#)), le ulcere gastriche croniche ([Belostotskiĭ et al., 2009](#)) e la sciatalgia da lesione nervosa ([Barbosa et al., 2016](#)), danno polmonare ([Saddiq et al., 2016](#)), colite ([Wang et al., 2018](#)), parodontite apicale cronica ([Yuanita et al., 2019](#)) e lesione ovarica ([Geyikoglu et al., 2019](#)), danno cerebrale ([Abdel-Rahman et al., 2020](#)).

In questa recensione, ci siamo concentrati sugli studi clinici che utilizzano la propoli come intervento preventivo o terapeutico per diversi scopi biologici. Gli studi clinici

condotti con la propoli sono iniziati in odontoiatria ([Poppe e Michaelis, 1986](#) ; [Silveira et al., 1988](#) ; [Gafar et al., 1989](#)). L'igiene orale ha un'ampia influenza sulla salute e sulla qualità della vita, poiché le tossine e i mediatori dell'infiammazione possono migrare dal sito infettivo nel flusso sanguigno, portando a malattie. Sul mercato sono presenti numerosi dentifrici e collutori con diverse composizioni e gli ingredienti naturali stanno guadagnando popolarità, in particolare la propoli, che ha un impatto positivo sull'igiene orale ([Piekarz et al., 2017](#)).

[Mahmud et al. \(1999\)](#) e [Askari e Yazdani \(2019\)](#) hanno valutato l'azione della propoli contro l'**ipersensibilità dentale** (DH), uno dei disturbi più frequenti nello studio dentistico, caratterizzato da dolore acuto. Il primo studio è stato condotto su 26 donne seguite per 4 settimane dopo l'uso di propoli, ottenendo un tasso soddisfacente (85%) di DH ([Mahmoud et al., 1999](#)). [Askari e Yazdani \(2019\)](#) hanno studiato 67 donne e 29 uomini suddivisi in 4 gruppi di trattamento per la durata di 3 mesi: 1) Estratto etanologico di propoli al 10%, 2) Estratto di propoli etanologico al 30%, 3) Agente adesivo dentinale universale Single Bond³, 4) placebo (acqua distillata). Entrambi gli estratti di propoli (10 e 30%) sono stati ugualmente efficaci e più efficienti del placebo. Sebbene il legame dentinale esercitasse un rapido effetto di sollievo su DH, a lungo termine era altrettanto efficace della propoli. Un possibile meccanismo coinvolto nell'azione della propoli sulla DH è l'occlusione del tubulo dentinale ([Kripal et al., 2019](#)).

[Santos et al. \(2008\)](#) hanno analizzato l'efficacia clinica di un gel di propoli brasiliano (soluzione etanologica al 10%) in pazienti con stomatite da protesi dentaria. I volontari hanno ricevuto un gel di miconazolo – Daktarin ($n = 15$) o un gel a base di propoli ($n = 15$) applicato 4 volte al giorno per una settimana. Grazie alla sua attività antinfiammatoria, la propoli è risultata efficace nel trattamento della stomatite da protesi e ha avuto un'efficacia simile a Daktarin: tutti i pazienti hanno presentato una remissione clinica completa dell'edema palatale e dell'eritema.

Gli impianti dentali e gli interventi chirurgici orali favoriscono l'invasione di batteri e le reazioni infiammatorie. La propoli brasiliana è stata valutata anche nella formulazione di dentifrici o gel, entrambi come estratto etanologico al 3%. [Morawiec et al. \(2013\)](#) hanno analizzato pazienti sottoposti a riabilitazione orale supportata da impianti, utilizzando un dentifricio a base di propoli ($n = 8$) o placebo ($n = 8$). Il dentifricio è stato applicato due volte al giorno per almeno 2 minuti e i soggetti sono stati seguiti per 8 settimane. La propoli ha migliorato la salute orale, ha ridotto l'indice di placca approssimale (API) e ha promosso cambiamenti qualitativi/quantitativi nei batteri orali. [Morawiec et al. \(2015\)](#) hanno valutato il gel a base di propoli durante la procedura postoperatoria, inclusa l'estrazione del terzo molare con impianto endosseo corto. I soggetti nei gruppi propoli ($n = 7$) o placebo ($n = 7$) sono stati seguiti per 5-6 settimane. La propoli ha ridotto le infezioni da Neisseria spp. e Bifidobacterium spp., ed ha

³ Un agente legante la dentina che sigilla i tubuli della dentina e si lega al materiale riparatore.

eliminato *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Veillonella parvula*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus*. Questi studi suggeriscono di usare la propoli come alternativa naturale o in aggiunta ai prodotti di sintesi, per soggetti ad alto rischio di problemi parodontali associati agli impianti e nel periodo postoperatorio delle procedure di chirurgia orale, probabilmente a causa delle proprietà antimicrobiche e antinfiammatorie della propoli ([Morawiec et al., 2013](#), [2015](#)).

Gli effetti di un dentifricio contenente estratto etanolico di propoli polacca all'1,5% associato a olio di *Melaleuca alternifolia* 1% sono stati valutati per 4 settimane in pazienti ($n = 25$) rispetto al placebo ($n = 26$). Il dentifricio ha promosso una significativa riduzione dell'API (*indice di placca*) e ha modificato l'indice di sanguinamento gengivale. Inoltre, ha mantenuto l'equilibrio del microbioma ed eliminato i microrganismi che causano malattie nella gengiva e nel tessuto dentale ([Piekarz et al., 2017](#)).

[Santiago et al. \(2018\)](#) hanno valutato un collutorio contenente propoli a confronto con la clorexidina (CHX) nel controllo della placca dentale. I soggetti sono stati divisi in quattro gruppi in doppio cieco ($n = 10$):

- 1) collutorio-placebo;
- 2) collutorio contenente propoli 2,6%;
- 3) collutorio con CHX 0,12%;
- 4) collutorio con CHX 0,06% + propoli 1,3%.

Dopo la valutazione della salute orale, è stata rimossa la placca dentale e ai partecipanti è stato prescritto di usare il collutorio la stessa notte. I risciacqui sono stati eseguiti quotidianamente dopo l'ultimo spazzolamento dei denti per 1 minuto durante 14 notti consecutive.

Gli individui che hanno utilizzato il collutorio contenente propoli in combinazione o meno con CHX hanno mostrato un indice PHP (Patient Hygiene Performance) simile a CHX da solo. Inoltre, questo prodotto ha esercitato un'azione antibatterica *in vitro*, mostrando un'azione positiva per il controllo degli agenti causali della carie.

La propoli è efficace anche nel trattamento ai denti nei bambini . [Netto et al. \(2020\)](#) hanno analizzato 24 bambini senza carie, utilizzando un prodotto alla propoli brasiliana all'1%, 2,5%, 5% o 10%. Tutti i trattamenti hanno ridotto *Streptococcus mutans*, ottenendo il miglior risultato al 2,5%. La propoli può eliminare direttamente i microrganismi, danneggiando la membrana citoplasmatica, influenzando la permeabilità della membrana cellulare, inibendo la motilità e la vitalità dei microrganismi, inibendo l'acido nucleico e la sintesi proteica, influenzando la crescita e l'attività dei microrganismi ([Silva-Carvalho et al., 2015](#) ; [Oryan et al. . ., 2018](#)). Inoltre, la propoli può distruggere i microrganismi indirettamente, stimolando il sistema immunitario ad eliminarli ([Sforcin e Bankova, 2011](#)). [Conti et al.](#)

(2016) hanno riferito che la propoli ha aumentato l'attività battericida delle cellule dendritiche contro *Streptococcus mutans*.

È stato studiato anche l'intervento della propoli nei soggetti diabetici.

[Henshaw et al. \(2014\)](#) hanno studiato gli effetti della propoli sulla guarigione del DFU (Diabetic Foot Ulcers), valutando 24 soggetti con diabete mellito di tipo 1 o 2, che presentavano un DFU per ≥ 4 settimane. Propoli acquosa è stata applicata localmente per 6 settimane o meno se l'ulcera era guarita. Dopo 1 e 3 settimane, la propoli ha ridotto l'area della ferita. Dopo 4, 5 e 6 settimane, la percentuale di pazienti con ulcere completamente guarite era significativamente più alta nel gruppo propoli. Non sono stati segnalati effetti avversi, suggerendo che l'uso topico di propoli è ben tollerato e migliora la chiusura della ferita. Sono stati segnalati alcuni meccanismi di azione della propoli nella cicatrizzazione delle ferite:

- ridotta concentrazione di radicali liberi;
- modulazione della fibronectina-espressione;
- aumento del collagene;
- attivazione di vie antinfiammatorie e antiossidanti;
- inibizione dell'attività della mieloperossidasi;
- accelerazione della riparazione dei tessuti stimolando il glicosaminoglicano che porta alla chiusura della ferita ([Oryan et al., 2018](#)).

[Zhai et al. \(2016\)](#) e [Gao et al. \(2018\)](#) hanno condotto studi clinici con pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) utilizzando 900 mg di propoli/die per 18 settimane. Sebbene siano stati testati diversi campioni, la propoli ha aumentato i livelli di glutatione ridotto (GSH) e IL-6, diminuendo la lattato deidrogenasi (LDH). [Zhai et al. \(2016\)](#) hanno osservato un aumento di IL-1 β e una riduzione dei livelli di TNF- α e di carbonili. Tra i limiti degli studi, gli autori hanno ipotizzato che sia stata utilizzata una dose troppo elevata di propoli e che sia necessario studiare dosi appropriate prima delle applicazioni cliniche ([Zhao et al., 2016](#) ; [Gao et al., 2018](#)).

[Afsharpour et al. \(2019\)](#) hanno valutato 62 pazienti con DMT2 utilizzando una dose di propoli più elevata (1500 mg/giorno) per 8 settimane. Dopo il trattamento, la glicemia a digiuno, la glicemia postprandiale a due ore, l'insulina, la valutazione del modello di omeostasi dell'insulino-resistenza (HOMA-IR) e l'emoglobina A1c (HbA1c) sono diminuite nel gruppo propoli. Inoltre, la propoli ha aumentato la capacità antiossidante totale (TAC), la glutatione perossidasi e la superossido dismutasi (SOD). La propoli può controllare i livelli glicemici a causa della stimolazione dell'assorbimento del glucosio dai tessuti periferici, inibendone il rilascio in circolo e riducendone l'assorbimento a livello intestinale, probabilmente a causa dei flavonoidi e della loro attività antiossidante. I flavonoidi aumentano la produzione di antiossidanti e interagiscono con i radicali liberi, portando a radicali più stabili e meno reattivi. Altri meccanismi presentati dalla propoli includono la riduzione dei mediatori

dell'infiammazione, l'aumento dei livelli di adiponectina e l'inibizione degli enzimi digestivi dei carboidrati, come l' α -amilasi e l' α -glicosidasi ([Afsharpour et al., 2019](#)). Questi risultati aprono prospettive per includere la propoli come integratore per i pazienti con T2DM, con l'obiettivo di aumentare l'efficacia del farmaco e migliorare lo stato antiossidante.

[Zakerkish et al. \(2019\)](#) hanno valutato pazienti con T2DM randomizzati in gruppi propoli (1000 mg/die – $n = 50$) o placebo ($n = 44$) per 90 giorni. La propoli ha ridotto HbA1c, insulina, HOMA-IR, valutazione del modello di omeostasi della funzione β -cellulare, proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e TNF- α . Inoltre, nel gruppo propoli è stata osservata una riduzione di ALT, AST e urea, con un aumento dei livelli di HDL. Questi risultati hanno indicato che la propoli iraniana ha mostrato effetti benefici sugli individui con T2DM e può essere utile per prevenire la disfunzione epatica e renale.

Sono stati riportati anche altri studi che coinvolgono condizioni infiammatorie.

[Khayyal et al. \(2003\)](#) hanno analizzato **pazienti con asma da lieve a moderata** che ne soffrivano da 2-5 anni. Hanno ricevuto propoli ($n = 22$) o placebo ($n = 24$) bustine sospese in acqua una volta al giorno per 2 mesi. Ogni bustina conteneva componenti equivalenti a 2 ml di estratto acquoso di propoli al 13%. Entrambi i trattamenti hanno ridotto le prostaglandine e aumentato la citochina antinfiammatoria IL-10. La propoli ha ridotto l'incidenza e la gravità degli attacchi notturni e ha migliorato la funzione ventilatoria, ciò che è stato associato a livelli ridotti di TNF- α , ICAM-1, IL-6, IL-8, leucotriene D4. Poiché la propoli ha ridotto la produzione di questi mediatori, può essere efficace come terapia adiuvante e può essere utile durante la gestione di routine dell'asma bronchiale.

[Gambelunghe et al. \(2003\)](#) hanno studiato se la propoli e il miele potessero influenzare la **concentrazione urinaria di testosterone**. Soggetti maschi sani sono stati divisi in un gruppo che consumava 4 compresse di propoli (1280 mg) + 20 g di miele ogni mattina per 21 giorni ($n = 10$) e un gruppo senza alcun intervento ($n = 10$). Non sono state osservate alterazioni nei livelli di testosterone, concludendo che il consumo di propoli/miele alle dosi comunemente utilizzate come integrazione orale non ha influenzato l'equilibrio ormonale negli uomini.

[Imhof et al. \(2005\)](#) hanno riportato un miglioramento degli strisci vaginali e del benessere delle pazienti con **infezioni vaginali ricorrenti** ($n = 54$) dopo aver utilizzato una soluzione acquosa di propoli al 5% come lavanda vaginale per 7 giorni (30 ml/giorno), suggerendo che la propoli può essere un'alternativa per l'infezione vaginale cronica. [García-Larrosa e Alexe \(2016\)](#) hanno riferito che un intervento con gelatina reticolata (125 mg), ibisco (100 mg) e propoli (100 mg) due volte al giorno

per 5 giorni ($n = 30$ vs. 30 placebo) ha migliorato l'infezione del tratto urinario e ha ridotto la necessità di un trattamento antibiotico. Come sopra accennato, la propoli ha una notevole azione antimicrobica. I suoi componenti isolati possono essere responsabili delle sue attività specifiche (es. i lignani sono principalmente associati ad attività antibatterica, l'acido benzoico ad azione antimicotica, la quercetina ad azione antivirale, mentre l'acido caffeico è associato a tutte queste proprietà). Gli antibatterici e gli antimicotici eliminano con successo i microrganismi dannosi; tuttavia, possono essere associati a multiresistenza ai farmaci, effetti collaterali e alti tassi di recidiva, rendendo la propoli un'interessante alternativa per il trattamento delle infezioni ([Imhof et al., 2005](#)).

Secondo [Jasprica et al. \(2007\)](#), **l'effetto della propoli sulla salute umana sembra essere dipendente dal tempo e dal genere**. Gli adulti sani non fumatori sono stati randomizzati in un gruppo di controllo ($n = 7$ uomini e 13 donne) o di studio ($n = 12$ uomini e 15 donne). Il gruppo di studio ha ricevuto un estratto di propoli in polvere (0,65 g di propoli secco contenente il 2,5% di flavonoidi totali – 3 dosi/die). Negli uomini, la propoli ha ridotto la concentrazione di malondialdeide dopo 15 giorni, aumentato l'attività della SOD e modificato i parametri dei globuli rossi (conta dei globuli rossi, emoglobina, volume corpuscolare medio, larghezza di distribuzione dei globuli rossi) dopo 30 giorni di trattamento. Non sono state osservate alterazioni nelle donne, cosa che può essere spiegata con variazioni ormonali e non coordinati cicli mestruali nelle donne volontarie, poiché gli estrogeni sono anche potenti antiossidanti ([Jasprica et al., 2007](#)).

[Ishikawa et al. \(2012\)](#) hanno valutato gli effetti delle capsule di propoli brasiliana (contenenti 165 μmol di artepillina C e 150 μmol di altri fenoli) sul **rischio di sviluppare il cancro al colon**. I pazienti con polipi dell'adenoma rimossi di recente dal colon sono stati randomizzati nei gruppi propoli ($n = 15$) o placebo ($n = 16$), ricevendo tre capsule al giorno per 3 mesi. La propoli ha aumentato l'attività della creatina fosfochinasi nel sangue e i livelli di mRNA della ciclina D1 (un marcatore della proliferazione delle cellule tumorali) nella mucosa del colon sigmoideo. I dati non hanno mostrato alcuna prova che la propoli fosse efficace nel prevenire le alterazioni durante le prime fasi del cancro del colon. *Studi in vitro* hanno dimostrato l'azione antitumorale della propoli e dei suoi costituenti attraverso diversi meccanismi. Inibisce la crescita e la proliferazione cellulare; aumenta la percentuale di cellule in fase G0/G1; induce l'apoptosi; regola la ciclina D1 e B1 e aumenta gli inibitori della chinasi dipendenti dalla ciclina p21, p27 e p16; promuove la frammentazione del DNA nucleosomiale; induce effetti antiangiogenici; inattiva le vie di segnalazione ERK1/2 e PAK1 e riduce la migrazione cellulare ([Silva-Carvalho et al., 2015](#)). Questi risultati rafforzano l'importanza della comunicazione tra la ricerca di base e la pratica clinica.

[Veiga et al. \(2018\)](#) hanno valutato l'azione antimicotica della propoli in pazienti **con onicomicosi dell'unghia del piede** da lieve a moderata, senza precedente trattamento antimicotico. I volontari ($n = 16$) sono stati istruiti a pulire, spazzolare e lucidare a fondo le unghie, applicando due gocce di un estratto etanolic di propoli al 10% sulla zona interessata due volte al giorno. Dopo 6 mesi, il 56,25% dei pazienti ha presentato una completa guarigione micologica e clinica, il 31,25% ha mostrato un miglioramento parziale e il 12,5% non ha mostrato alcun miglioramento. Oltre alla sua attività antimicotica, la propoli è riuscita a raggiungere gli strati profondi dell'unghia, favorendo il trattamento delle onicomicosi. L'efficacia terapeutica dei farmaci per uso topico è legata alla loro velocità di diffusione, in quanto i funghi filamentosi raggiungono gli strati più profondi dell'unghia. La propoli è un materiale adesivo che prolunga la sua interazione con il substrato. Inoltre, la polarità e la composizione chimica della propoli consentono una buona ritenzione e permeazione. Sono disponibili poche opzioni per trattare l'onicomicosi e viene segnalata una bassa efficacia del farmaco, indicando promettenti ricerche sulla propoli in questo campo.

Per quanto riguarda l'azione antivirale della propoli, [Vynograd et al. \(2000\)](#) hanno verificato che i pazienti con **herpes genitale cronico** ricorrente che utilizzavano una pomata al 3% di propoli ($n = 30$) 4 volte/die per 10 giorni presentavano migliori risultati di guarigione delle lesioni genitali e riduzione dei sintomi locali, rispetto al gruppo trattato con aciclovir ($n = 30$) e placebo ($n = 30$).

[Samet et al. \(2007\)](#) hanno osservato una recidiva meno frequente di **stomatite aftosa** nei pazienti che utilizzavano propoli (500 mg/die – $n = 10$) per 6 mesi rispetto al placebo ($n = 9$) e una migliore qualità della vita.

Il nostro gruppo ha valutato gli effetti della propoli su persone con **infezione da HIV asintomatiche** trattate con terapia antiretrovirale. I pazienti hanno ricevuto capsule di propoli (500 mg/giorno; $n = 20$) o placebo ($n = 20$) per 3 mesi. I dati hanno indicato che l'assunzione di propoli è sicura e può essere un'alternativa per migliorare la risposta immunitaria e ridurre l'infiammazione nei pazienti HIV asintomatici ([Conte et al., 2021b](#); Tasca et al., presentato).

Oltre ai suddetti benefici, un recente studio ha valutato una **possibile interazione tra farmaci di uso comune** e un estratto di propoli brasiliana. Volontari sani non fumatori ($n = 16$) hanno ingerito propoli (125 mg/8 ore) per 15 giorni, per un totale di 375 mg/giorno. Prima e dopo l'assunzione di propoli, ai soggetti è stata somministrata per via orale una capsula contenente caffeina (10 mg), losartan (2 mg), omeprazolo (2 mg), metoprololo (10 mg), midazolam (0,2 mg) e fexofenadina (10 mg). La propoli non

ha alterato i principali enzimi CYP coinvolti nel metabolismo dei farmaci e l'entità dei cambiamenti nell'area sotto i valori della curva di concentrazione plasmatica-tempo era <20%, considerata sicura per quanto riguarda le potenziali interazioni che coinvolgono tali enzimi ([Cusinato et al., 2019](#)).

[Zhu et al. \(2018\)](#) hanno valutato persone anziane che vivono ad alta quota ingerendo sei capsule/giorno di propoli (0,83 g) o un placebo per 24 mesi, valutando 30 pazienti in ciascun gruppo. La propoli ha migliorato i punteggi del Mini-Mental State Examination e ha diminuito le citochine infiammatorie. Infatti, IL-1 β , TNF- α e IL-6 sono associati ad un aumento del **declino cognitivo**, suggerendo che l'intervento precoce della propoli può ridurre l'infiammazione e proteggere dal declino cognitivo.

[Silverira et al. \(2019\)](#) hanno osservato una minore proteinuria e l'escrezione urinaria dei livelli di proteina-1 (MCP-1) dei monociti chemiotattici in pazienti con **malattia renale cronica** (CKD) che utilizzavano propoli (500 mg/giorno per 12 mesi, $n = 18$ propoli vs. 14 placebo). I meccanismi correlati agli effetti antiproteinurici della propoli non sono stati completamente chiariti, ma possono essere associati a un minore stress ossidativo e a una ridotta infiltrazione renale da parte dei macrofagi. Livelli elevati di MCP-1 sono correlati alla progressione della malattia renale cronica e la sua escrezione urinaria è associata all'aggressione infiammatoria nel tessuto renale. Questi dati indicano i benefici della propoli per i pazienti con CKD.

Recentemente [Silveira et al. \(2021\)](#) hanno dimostrato i benefici della propoli come trattamento aggiuntivo per **gli adulti ricoverati con COVID-19**. I pazienti sono stati assegnati in tre gruppi: la cura standard ($n = 42$); cure standard + propoli 400 mg/giorno ($n = 40$); cure standard + propoli 800 mg/giorno ($n = 42$). I pazienti che hanno ricevuto propoli per 7 giorni hanno avuto un follow-up per ulteriori 28 giorni dopo il ricovero. È interessante notare che la durata del ricovero post-intervento è stata più breve in entrambi i gruppi propoli rispetto al controllo. Nella dose più alta di propoli (800 mg/giorno), un tasso inferiore di danno renale acuto è stato osservato rispetto ai controlli, concludendo che la propoli può contribuire a ridurre l'impatto di COVID-19. I componenti della propoli hanno effetti inibitori su ACE2 e TMPRSS2, necessari per l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti. I suoi composti inibiscono anche la via PAK1 coinvolta nell'infiammazione polmonare. Inoltre, la propoli è una strategia per ridurre la forte infiammazione durante il COVID-19 in quanto regola le vie Jak2/STAT3, NF- κ B e dell'inflammasoma, bloccando la produzione di citochine pro-infiammatorie ([Berretta et al., 2020](#)).

La propoli ha mostrato benefici per le persone sane. [Dinitz et al. \(2020\)](#) hanno condotto uno studio clinico con 34 partecipanti che hanno ricevuto propoli (375 o 750 mg/giorno) per 7 giorni. Entrambe le dosi di propoli hanno ridotto i livelli di 8-

isoprostani (un biomarcatore per la perossidazione lipidica) e aumentato l'attività della SOD. La propoli 750 mg/die ha ridotto l'8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHDG – un biomarcatore per l'ossidazione del DNA) e la dose di 375 mg/die ha aumentato il GSH, indicando il potenziale della propoli nella **riduzione dello stress ossidativo**.

In generale, **la propoli è considerata sicura**, ben tollerata e non tossica a meno che non venga somministrata in quantità elevate, con rari effetti avversi ([Braakhuis, 2019](#)). È importante sottolineare che la propoli è considerata più sicura di molte medicine sintetiche ([Toreti et al., 2013](#)). Tuttavia, sono già stati segnalati casi di ipersensibilità, in particolare l'applicazione topica , ed è importante consultare un medico prima di utilizzarla ([Braakhuis, 2019](#)).

Sulla base di questi studi clinici, **la propoli è un prodotto promettente nel trattamento di diverse malattie**, come si vede nella [Tabella 3](#) . Inoltre, è un trattamento a basso costo facilmente ottenibile e consumabile. Tuttavia, la sua efficacia come trattamento adiuvante per alcune condizioni cliniche necessita ancora di indagini. È interessante notare che la sua attività dipende dalla sua origine botanica e che diversi composti possono essere responsabili di diverse attività. Tuttavia, crediamo fermamente che le attività biologiche della propoli non possano essere attribuite a un composto specifico, ma a un sinergismo tra i suoi costituenti.

Tabella 3 . Sperimentazioni cliniche con propoli: principali approcci, tipologie di sperimentazione, soggetti e gruppi, tipologie di intervento e principali risultati.

Approcci	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento alla propoli	Risultati principali	Autori
Diabete mellito di tipo 2	randomizzato in doppio cieco controllato con placebo	Placebo (<i>n</i> = 30) Propoli (<i>n</i> = 30)	Capsule 1500 mg/die 8 settimane	↓ glicemia a digiuno ↓ 2 hp, insulina, HOMA-IR e HbA1c ↑ capacità antiossidante ↑ GPx e SOD	Afsharpour et al. (2019)
COVID-19 (Pazienti ricoverati)	Singolo centro randomizzato controllato in aperto	Propoli 400 mg + cure standard (<i>n</i> = 40) Propoli 800 mg/die + cure standard (<i>n</i> = 42) controllo (solo	Capsule 400 mg/die o 800 mg/die 7 giorni (seguite per 28 giorni dopo il ricovero)	Entrambe le dosi: ↓ durata della degenza ospedaliera 800 mg: ↓ danno renale acuto	Silverira et al. (2021)

Approcci	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento alla propoli	Risultati principali	Autori
		cure standard – n = 42)			
Persone con infezione da HIV in terapia antiretrovirale	Randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli controllato con placebo	Placebo (n = 20) Propoli (n = 20)	Compresse 500 mg/die 3 mesi	↑ Espressione di Foxp3 ↑ Proliferazione delle cellule T CD4+ ▪ Correlazione positiva: IL-10 e conta delle cellule T CD4 + ▪ Correlazione negativa: IL-10 e IFN-γ	Conte et al. (2021)

In apiterapia, la propoli è stata utilizzata non solo esternamente ma anche internamente per trattare una grande varietà di malattie grazie alla sua abbondanza di costituenti. La propoli è stata indicata per **sintomi di influenza e raffreddore, disturbi della pelle (ferite, ustioni e acne), psoriasi, malattie otorinolaringoiatriche, ginecologiche, ostetriche e proctologiche, prevenzione della carie e trattamento di gengiviti o stomatiti** ([Fokt et al., 2010](#)). La propoli è indicata contemporaneamente ad altri prodotti delle api per ridurre **l'infiammazione cronica**. Può essere utilizzato come inalazione miscelato con miele e soluzione salina. La medicina contenente propoli esercita un effetto positivo nel trattamento delle infezioni causate da agenti patogeni resistenti agli antibiotici. Ayansola et al. (2012) hanno riferito che la propoli è stata utilizzata in Nigeria contro il morbillo e la tigna. La propoli è stata utilizzata per curare ferite, piaghe da decubito e ustioni in soggetti post-traumatici e postoperatori ([Fratellone, 2015](#) ; [Habryka et al., 2016](#)). In generale, è sicura e può essere consumata anche da individui o pazienti sani, non mostrando alcuna interazione con i farmaci ([Cusinato et al., 2019](#)). Tuttavia, non si può vedere un consenso sulla preparazione della propoli, sulle dosi, sul periodo di assunzione e su altre condizioni per ottenere gli stessi effetti utilizzando campioni di propoli provenienti da diverse regioni geografiche.

Veleno d'api

BV (Bee Venom) è un liquido trasparente utilizzato per la difesa dell'alveare. La sua composizione comprende molecole biologicamente attive come melittina , amine, fosfolipasi A2, istamina, dopamina, norepinefrina e altre ([Ali, 2012](#) ; [Oršolić, 2012](#)).

L'azione antinfiammatoria di BV è stata segnalata a causa dei suoi **effetti protettivi** sui meccanismi patologici coinvolti nel **danno epatico** ([Park et al., 2011](#) , [2012](#)), nell'infiammazione delle **vie aeree** ([Choi et al., 2013](#)) e nell'**acne infiammatoria** ([An et al., 2014](#) ; [Lee et al., 2014b](#)), probabilmente a causa del suo componente principale, la melittina ([Lee e Bae, 2016](#)). Infatti, la melittina sopprime le vie che portano il segnale del recettore Toll-like (TLR)-2, TLR-4, CD14, NEMO e PDGFR β , influenzando l'attivazione di p38, ERK1/2, AKT, PLC γ 1 e la traslocazione di NF-kB in nucleo, diminuendo l'espressione di citochine pro-infiammatorie e altri mediatori ([Lee e Bae, 2016](#)). Tuttavia, gli **effetti tossicologici della melittina** (principalmente lisi degli eritrociti) sono già stati dimostrati ([Walsh et al., 2011](#)), riducendo la possibilità di utilizzare la melittina purificata nelle terapie cliniche a meno che non vi sia una modifica strutturale in questa molecola. D'altra parte, la concentrazione non tossica di melittina e il suo sinergismo con altre molecole in BV possono spiegare la bassa tossicità dell'apiterapia utilizzando punture di api e diverse applicazioni di BV ([Hegazi et al., 2015](#)).

Nel campo delle neuroscienze, è stato riportato che l'amina - un neuropeptide di BV, è in grado di agire come antagonista selettivo della famiglia SK dei canali del potassio sensibili al calcio, suggerendo i suoi benefici terapeutici e una nuova strategia per **migliorare il deficit di attenzione nei pazienti con Morbo di Alzheimer** ([Proulx et al., 2020](#)). BV è stato studiato utilizzando un modello murino sperimentale del **morbo di Parkinson**, caratterizzato dalla perdita di neuroni dopaminergici nella *substantia nigra* . La fosfolipasi 2 di BV ha esercitato **un'attività neuroprotettiva**, suggerendo il suo potenziale per il trattamento del morbo di Parkinson e di altre malattie associate alla neuroinfiammazione ([Kim et al., 2019](#)). Infatti, i pazienti che hanno ricevuto l'agopuntura BV due volte a settimana per 12 settimane durante il trattamento convenzionale hanno mostrato meno sintomi, rivelando che il trattamento combinato con l'agopuntura BV è una promettente terapia aggiuntiva per il morbo di Parkinson ([Doo et al., 2015](#)).

Tuttavia, gli **effetti tossicologici** dell'amina sono già stati dimostrati *in vivo* ([Lallement et al., 1995](#)) e gli effetti avversi della fosfolipasi 2 sono discussi in una sezione sottostante.

L'**azione antimicrobica** di BV è stata studiata *in vitro*. Vale la pena evidenziare l'attività del BV contro i ceppi batterici multifarmacoresistenti (MDR) MRSA e *Acinetobacter baumannii* ([Giacometti et al., 2003](#) ; [Rodríguez-Hernández et al., 2006](#) ; [Al-Ani et al., 2015](#) ; [Choi et al. . , 2015](#) ; [Bardbari et al., 2018](#)). Questa è una scoperta interessante poiché la presenza di batteri MDR è in aumento a causa della loro resistenza agli antibiotici convenzionali. Anche i batteri produttori di biofilm come MRSA e altri ceppi MDR erano sensibili a BV e melittina ([Picoli et al., 2017](#)). L'azione antimicrobica di BV è stata valutata contro la replicazione dell'HIV ([Wachinger et al.,](#)

[1998](#) ; [Fenard et al., 1999](#) , [2001](#) ; [Uzair et al., 2018](#)) e altri virus ([Baghian e Kousoulas, 1993](#) ; [Ramadan et al., 2009](#) ; [Hassan et al., 2015](#) ; [Han et al., 2020](#)). [Dehghani et al. \(2020\)](#) hanno valutato le proprietà fisico-chimiche, i siti post-modifica e le interazioni tra la melittina e le proteine dell'HIV, rivelando la sua interazione con il capsido virale e la proteasi.

È importante sottolineare che BV può essere utilizzato per **prevenire o curare COVID-19** negli apicoltori. Gli apiterapisti nell'epicentro della pandemia SARS-CoV-2 non hanno contratto la malattia anche se curavano pazienti infetti ([Yang et al., 2020](#)). D'altra parte, uno studio condotto in Germania ha riportato risultati diversi e gli autori non hanno supportato gli effetti protettivi della BV contro questo virus ([Männle et al., 2020](#)), sebbene ci siano prove che indicano il ruolo benefico della BV e di altri prodotti delle api contro l'infezione da SARS-CoV-2 ([Block, 2020](#) ; [Lima et al., 2021](#)). Allo stesso modo, è stato proposto che la terapia BV possa mitigare gli effetti della pandemia H1N1 ([Singla e Bhat, 2010](#)).

Per quanto riguarda le cellule tumorali, [Ceremuga et al. \(2020\)](#) hanno riferito che la melittina ha **ridotto la vitalità delle linee cellulari leucemiche** (leucemia linfoblastica acuta CCRF-CEM e leucemia mieloide cronica K-562) ma non delle cellule mononucleari del sangue periferico , inducendo l'apoptosi nelle cellule leucemiche. La vitalità preservata dei leucociti utilizzando concentrazioni di melittina che inibiscono la proliferazione delle cellule tumorali indica un effetto selettivo/differenziale su queste cellule.

Per quanto riguarda gli studi clinici, [Eltaher et al. \(2015\)](#) hanno condotto uno studio clinico in doppio cieco con un'iniezione di BV per il trattamento della **psoriasi a placche localizzata recalcitrante**, concludendo che era efficace e sicuro.

Il **rischio di anafilassi** per il trattamento con BV sembra essere basso. Infatti, [Cosme et al. \(2019\)](#) hanno riferito i loro risultati con la terapia ultra-rush della BV nell'arco di vent'anni in 129 pazienti, non mostrando anafilassi durante il trattamento e la maggior parte delle reazioni sistemiche erano lievi, senza che fosse necessario alcun trattamento con adrenalina. Allo stesso modo, uno studio clinico in doppio cieco che utilizza un'iniezione di BV per il trattamento del morbo di Parkinson ha dimostrato di essere **sicuro ed efficace nei pazienti non allergici**. Forse una maggiore frequenza di somministrazione e l'aumento delle dosi individuali possono aumentare il successo del trattamento ([Hartmann et al., 2016](#)).

BV ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di pazienti con sclerosi sistemica ([Hwang e Kim, 2018](#)) e dolore cronico ([Shin et al., 2012](#) ; [Seo et al., 2013](#)).

Il BV può essere utilizzato in apiterapia per diversi scopi ([Hegazi et al., 2015](#)) e le iniezioni possono avvenire direttamente con la puntura d'ape o applicando il BV con un ago nei punti di agopuntura (punti terapeutici). L'agopuntura è una pratica storica accettata in tutto il mondo per il trattamento del dolore e il rilascio di neuropeptidi endogeni è coinvolto nel suo **effetto analgesico** ([Han, 2004](#)). In genere, BV viene somministrato in punti terapeutici un paio di volte alla settimana, a seconda degli obiettivi del trattamento. Tra le sue varie attività spiccano l'azione antinfiammatoria nel trattamento dell'artrite ([JY Lee et al., 2005](#)), antidolorifica e attività antitumorale ([Son et al., 2007](#)).

Tuttavia, sono **necessarie alcune precauzioni**:

1. la concentrazione dei composti BV può cambiare a seconda della stagione in cui le api lo producono ([Danneels et al., 2015](#));
2. alcune molecole isolate di BV possono esercitare effetti citotossici;
3. ogni singola risposta allergica deve essere attentamente osservata prima di iniziare qualsiasi trattamento, seguendo rigorosamente il protocollo di desensibilizzazione (discusso in una sezione di seguito);
4. l'applicazione di BV (con puntura d'ape o aghi) può esercitare diverse attività a seconda della concentrazione dei suoi composti attivi. Queste differenze possono spiegare il fallimento o il successo della terapia BV.

[Lee et al. \(2014a\)](#) hanno pubblicato una revisione sistematica degli studi clinici che utilizzano la terapia BV per **l'artrite reumatoide**. [Zhang et al. \(2018\)](#) hanno descritto altre possibili applicazioni terapeutiche della BV: per trattare la **fibrosi epatica** e **l'aterosclerosi**. [La Tabella 4](#) mostra gli effetti della BV in alcuni studi clinici.

Tabella 4 . Sperimentazioni cliniche con agopuntura con veleno d'api: principali approcci, tipi di sperimentazione, soggetti e gruppi, tipi di intervento e principali risultati.

Approccio	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento veleno d'api	Risultati principali	Autori
Mal di schiena cronico	Triplo cieco randomizzato controllato da sham	Controllo ($n = 30$) Veleno d'api ($n = 30$)	Iniezione di 0,1 ml/punto due volte alla settimana per 4 settimane	↓ lombalgia cronica	Shin et al. (2012)
Psoriasi a placche localizzata recalcitrante (RLPP)	Randomizzato in doppio cieco	Apiterapia ($n = 25$) Placebo ($n = 25$)	Iniezione da 0,05 a 0,1 ml di BV commerciale (Epivac®) una volta alla settimana per 3 mesi	↓ RLPP ↓ TNF- α	Eltaher et al. (2015)

Approccio	Prova	Numero di soggetti/gruppi	Intervento veleno d'api	Risultati principali	Autori
Malattia di Parkinson (MdP)	Studio prospettico in aperto	$n = 11$ (7 uomini e 4 donne) con PD idiopatico	0,1 ml diluito allo 0,005% due volte a settimana per 12 settimane	↑ velocità dell'andatura ↑ questionario sulla qualità della vita della malattia di Parkinson (PDQL) ↑ sintomi motori	Dooo et al. (2015)

In apiterapia, la puntura d'ape è stata impiegata per trattare numerose condizioni di salute come **l'artrite, le malattie autoimmuni (sclerosi multipla e lupus eritematoso sistemico) e la nevralgia post-erpetica** esercitando un'azione antinfiammatoria ([Fratellone, 2015](#)).

In Nigeria, BV è stato usato per trattare la **malaria, i reumatismi, l'artrite, il dolore corporeo, l'ipertensione, il mal di testa e l'ictus** (Ayansola et al., 2012). Inoltre, è stato osservato anche il ruolo benefico della BV nei disturbi del sistema muscolare, nelle malattie della pelle come la psoriasi e la dermatite.

Sebbene i composti isolati dal BV possano presentare un'azione citotossica, si può presumere che il BV stesso possa essere utile per il trattamento di alcune condizioni infiammatorie senza portare a effetti avversi, poiché i suoi costituenti possono agire sinergicamente in base alle loro concentrazioni nel BV, attraverso percorsi diversi. Tuttavia, si può notare che sono necessarie ulteriori indagini per standardizzare le condizioni di utilizzo del veleno d'api per trattamenti specifici.

Polline d'api

Il polline d'api si ottiene dopo la raccolta del polline da parte delle api mellifere di diverse specie di piante entomofile, mescolato con nettare ed enzimi delle ghiandole salivari. Il polline d'api può essere raccolto utilizzando trappole per polline poste davanti all'ingresso dell'alveare e il suo consumo è aumentato a causa del suo valore nutrizionale ([Denisow e Denisow-Pietrzyk, 2016](#)).

Sebbene esista un ampio intervallo tra i valori minimi e massimi dei composti chimici nel polline d'api, a causa della variazione dell'origine geografica e delle fonti botaniche visitate dalle api ([Campos et al., 2010](#)), i suoi componenti principali includono proteine, amminoacidi essenziali, carboidrati, lipidi, lipidi grassi, composti fenolici, vitamine (complesso B, C ed E), calcio, fosforo, magnesio, sodio, potassio, ferro, rame, zinco, manganese e selenio ([Xi et al., 2018](#)). Questa diversa composizione rende il polline d'api un'opzione degna di nota come integratore alimentare.

Nonostante le polemiche dovute al guscio duro dei pollini che può o meno essere violato e digerito dall'uomo, si raccomanda la macerazione o gli estratti di acqua o etanolo per migliorare la digeribilità in modo da ottenere effetti terapeutici ([Kroyer e Hegedus, 2001](#) ; [Campos et al., 2010](#)).

Oltre alle sue proprietà nutritive, il polline d'api esibisce **attività antiossidante, cardioprotettiva, epatoprotettiva, antinfiammatoria, antibatterica, antitumorale, immunostimolante e antianemica** ([Rzepecka-Stojko et al., 2015](#)).

Diversi studi *in vitro* si sono concentrati sulla valutazione dell'attività antiossidante del polline d'api, indicando il suo potenziale per **prevenire le malattie mediate dai radicali liberi**. I campioni contenenti un alto contenuto di composti fenolici mostrano un'elevata capacità di scavenging dei radicali liberi. Il polline d'api esercita un'azione antinfiammatoria sia *in vitro* che *in vivo* , il che suggerisce che il suo consumo sia associato a proprietà terapeutiche; inoltre, può essere indicato come potenziale ingrediente antinfiammatorio in alimenti funzionali o formulazioni nutraceutiche ([Kim et al., 2015](#) ; [Araújo et al., 2017](#) ; [F. Li et al., 2019](#)).

Per quanto riguarda **l'attività antimicrobica** del polline d'api, sono stati valutati i suoi effetti sia sui batteri Gram-positivi (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*) che Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* , *Pseudomonas aeruginosa* , tra gli altri). Tuttavia, i batteri Gram-negativi erano più resistenti all'azione del polline rispetto a quelli Gram-positivi, molto probabilmente a causa della membrana a strato extra. Questa proprietà può essere attribuita ai flavonoidi come la quercetina e il kaempferol glucoside presenti nel polline d'api, che sono noti per possedere attività antibatterica ([Graikou et al., 2011](#) ; [Fatrčová-Šramková et al., 2013](#) ; [Pascoal et al., 2014](#)).

È stata segnalata la sua **attività antimicotica** contro le specie *Candida*, *Zygosacharomyces* e *Aspergillus* ([Graikou et al., 2011](#) ; [Morais et al., 2011](#) ; [Fatrčová-Šramková et al., 2016](#)). [Sancho-Galàn et al. \(2019\)](#) hanno utilizzato il polline d'api come attivatore della crescita del lievito di *Saccharomyces* , *migliorandone lo sviluppo e le caratteristiche del vino*.

La maggior parte delle ricerche sull'**azione antinfiammatoria** del polline d'api è stata condotta sia *in vitro* che *in vivo* ([Liberal et al., 2016](#)). I test *in vitro* miravano a identificare i mediatori dell'infiammazione o le vie di segnalazione inibite dal polline d'api. È stato osservato che il polline d'api inibisce l'attività di COX-2 e la produzione di NO, così come le vie di segnalazione MAPK e NF-κB soppresses ([Maruyama et al., 2010](#) ; [Q. Li et al., 2019](#) ; [Lopes et al., 2019](#) , [2020](#)).

Gli studi in vivo hanno presentato un'ampia varietà di approcci. Alcuni studi sono stati condotti inducendo l'edema della zampa nei ratti e il polline d'api ha avuto successo nell'attenuare l'infiammazione, probabilmente attivando le vie di segnalazione ERK-CREB o Akt-GSK-3 β ([Maruyama et al., 2010](#)).

Il polline d'api ha migliorato il **deterioramento cognitivo** indotto dal blocco colinergico nei topi ([Liao et al., 2019](#)). Le diete contenenti polline d'api hanno migliorato la massa muscolare e il metabolismo nei vecchi ratti denutriti ([Salles et al., 2014](#)).

Il polline d'api ha esercitato un ruolo protettivo contro la **disfunzione dell'asse testicolare ipofisario indotta dal diabete** nei ratti, cosa che può essere attribuita alla migliorata secrezione di insulina e la funzione delle cellule β , nonché al potenziamento del sistema di difesa antiossidante testicolare ([Mohamed et al., 2018](#)). L'integrazione di polline d'api ha impedito cambiamenti nei parametri del sangue nei cavalli anziani durante l'autunno ([Kędzierski et al., 2020](#)).

Il polline d'api proteggeva le arterie coronarie **limitando lo sviluppo dell'aterosclerosi** ([Rzepecka-Stojko et al., 2017](#)). La propoli e il polline d'api sono stati utilizzati come alternativa alla zinco-bacitracina (un antibiotico vietato promotore della crescita) e hanno migliorato le prestazioni riproduttive dei conigli, con un effetto positivo sulle prestazioni di crescita e sull'efficienza economica nell'allevamento dei conigli ([Attia et al., 2019](#)). Carbarile ha causato un impatto negativo sui marcatori di stress ossidativo e sulle variabili biochimiche del siero nei ratti, che sono stati alleviati dopo la somministrazione di polline d'api ([Eraslan et al., 2009](#)).

Pertanto, la letteratura dimostra che il polline d'api è un **importante integratore alimentare** non solo per la sua composizione nutrizionale ma anche per le sue proprietà terapeutiche. A causa del modo in cui il polline viene elaborato dalle api, diventa un prodotto ricco di enzimi e probiotici, rendendolo utile per disturbi intestinali come la **colite ulcerosa**, **la stitichezza e la diarrea**, **riducendo l'infiammazione e la permeabilità intestinale** ([Habryka et al., 2016](#)).

Il polline è stato prescritto in apiterapia per **aumentare la massa muscolare**. Trova applicazione nel **trattamento dei disturbi della prostata** (prostatiti e ipertrofia prostatica benigna) e in geriatria in genere, per **anoressia** (per mantenere un buono stato nutrizionale), **malattie autoimmuni** (tiroiditi, sclerosi multipla, lupus e celiachia), **perdita di memoria**, e cancro ([Fratellone, 2015](#)). Inoltre, il polline d'api ha effetti benefici sul metabolismo dei lipidi nel fegato ed esercita un'azione immunomodulante, **aumentando la resistenza dell'organismo alle infezioni** ([Habryka et al., 2016](#)).

Va tenuto presente che il raccolto di polline dipende dalla fonte vegetale disponibile per le api e quindi possono essere presenti nei campioni raccolti specie di pollini diverse (*n.d.t.* difficile ottenere campioni omogenei).

Pane d'api

Il pane d'api si ottiene mescolando il polline con nettare e saliva e stoccandolo nell'alveare, dove subisce nel tempo un cambiamento chimico dovuto all'azione degli enzimi dei microrganismi ([Vásquez e Olofsson, 2009](#) ; [Del Risco-Ríos et al., 2012](#) ; [Anderson et al., 2014](#)). Questo processo facilita la trasformazione del polline immagazzinato, il prodotto finale è acido (pH=4) e contiene il 40-50% di zuccheri semplici ([Nagai et al., 2004](#) ; Markiewicz-Żukowska, 2013; [Anderson et al., 2014](#) ; [Sobral et al., 2017](#)).

Il pane d'api **viene assorbito dal corpo umano in modo più efficiente rispetto al polline**, perché l'involucro pollinico si dissolve durante la lavorazione, favorendo l'assorbimento delle vitamine ([Habryka et al., 2016](#)). Le trasformazioni biochimiche svolgono un ruolo vitale nel rilascio di nutrienti e sostanze bioattive all'interno del granello di polline ([Atkin et al., 2011](#)).

Il pane d'api contiene circa il 20% di proteine, il 3% di lipidi, il 24-35% di carboidrati, il 3% di minerali e vitamine, oltre agli amminoacidi e alle vitamine essenziali (C, B1, B2, E, H, P, acido nicotinico , acido folico e acido pantotenico), composti fenolici che agiscono come antiossidanti naturali e pigmenti ([Zuluaga et al., 2015](#)). Contiene anche molti composti attivi biologici come sucrasi, amilasi, fosfatasi , flavonoidi, carotenoidi e ormoni ([Nagai et al., 2004](#)).

Il pane d'api ha esercitato effetti antiossidanti e citotossici sulle **cellule di glioblastoma U87MG** ([Markiewicz-Żukowska et al., 2013](#)).

A causa della proporzione dei costituenti del pane d'api, è un **buon integratore per la carenza di vitamine** ([Habryka et al., 2016](#)). Infatti, il pane d'api è stato consumato come integratore alimentare e il suo contenuto di flavonoidi può esercitare un'attività antitumorale, senza alcuna tossicità per le cellule normali ([Sobral et al., 2017](#)). Pertanto, l'apiterapia ha raccomandato il pane d'api a causa del suo contenuto di nutrienti.

Secondo [Bogdanov \(2020\)](#), può **migliorare la digestione e i disturbi intestinali**, in quanto fonte di probiotici, indicati per ripristinare il microbioma intestinale, in particolare nei pazienti sottoposti a colonscopia o in terapia antibiotica. È imperativo pubblicizzare l'utilità di questo prodotto delle api.

Pappa reale

RJ (Royal Jelly) è secreto dalle ghiandole ipofaringee e mandibolari delle api operaie. L'ape regina viene nutrita solo con RJ, a differenza delle operaie che la ricevono solo per un breve periodo, il che implica una differenza significativa nello stile di vita delle api. Nonostante provenga dallo stesso genoma diploide, l'ape regina è grande il doppio, ha un'anatomia specializzata per la riproduzione e vive fino a 5 anni, a differenza delle api operaie, che vivono solo poche settimane. Questi fatti indicano che RJ promuove la salute e la longevità ([Kamakura, 2011](#) ; [Buttstedt et al., 2013](#)); inoltre, è considerato **un nutraceutico anti-tensione**, migliorando la fertilità e la composizione corporea ([Ali e Kunugi, 2020](#)).

RJ è una sostanza bianca e viscosa e la sua composizione chimica comprende circa il 60% di acqua, il 20-40% di proteine, il 15-30% di carboidrati, il 3-8% di lipidi, l'1,5-3% di minerali e vitamine ([Nagai e Inoue, 2004](#) ; [Ramadan e Al-Ghamdi, 2012](#)). RJ contiene un ampio numero di sostanze bioattive, tra cui l'acido 10-idrossi-trans-2-decenoico (10H₂DA; "acido della pappa reale"), che mostra un'azione immunomodulante ([Sugiyama et al., 2012](#)). Royalactin è un componente funzionale di RJ, che è coinvolto nel cambiamento morfologico da larva a regina, essendo oggetto di numerosi studi. È un attivatore di una rete genica pluripotente modulando l'accessibilità della cromatina ([Wan et al., 2018](#)).

Nei saggi preclinici, RJ ha esercitato effetti antinfiammatori sui macrofagi peritoneali dei topi, regolando la sintesi delle citochine proinfiammatorie. ([Kohno et al., 2004](#)). Nei ratti sono stati riportati effetti benefici della RJ nella **riduzione della neurodegenerazione** e del livello di stress ossidativo, aumentando la proliferazione dei neuroni ([Silva et al., 2020b](#)). Tutti gli studi che hanno coinvolto animali hanno indicato che RJ potrebbe contrastare lo stress ossidativo, la neuroinfiammazione e la disfunzione mitocondriale, con conseguente mitigazione del danno neuronale e miglioramento del funzionamento motorio nella **malattia di Parkinson** ([Ali e Kunugi, 2020](#)).

RJ ha mostrato una potente capacità di migliorare l'**iperinsulinemia**, l'**insulino-resistenza** e l'**ipertensione associata all'insulino-resistenza** nei ratti, attraverso la disfunzione del controllo vascolare indirettamente regolata dai nervi adrenergici e CGRPergici nello stato iperinsulinemico ([Zamami et al., 2008](#)). Per quanto riguarda gli studi clinici, uno studio condotto con 20 volontari ha dimostrato il potenziale di RJ di regolare il metabolismo del glucosio, riducendo la glicemia probabilmente a causa di un'**attività insulino-simile** ([Münstedt et al., 2009](#)).

RJ può **abbassare il colesterolo nel sangue**: [Chiu et al. \(2017\)](#) hanno valutato 40 soggetti con lieve ipercolesterolemia che hanno ingerito capsule RJ (350 mg/capsula) per tre mesi. RJ ha ridotto il colesterolo totale e LDL senza effetti collaterali epatici o renali migliorando la concentrazione di ormoni sessuali come il deidroepiandrosterone solfato in questi individui.

RJ ha effetti benefici sulla **regolazione ormonale e sui sintomi della menopausa**. [Mishima et al. \(2005b\)](#) hanno dimostrato che RJ ha un'attività estrogenica, suscitando l'intera sequenza dell'azione estrogenica, interagendo con gli ER e stimolando l'espressione dell'mRNA dei geni che rispondono agli estrogeni. Inoltre, gli effetti benefici della RJ sui trattamenti ormonali non sono limitati solo alle donne: inoltre, è utile per il trattamento dell'**infertilità maschile**. [Al-Sanafi et al., \(2007\)](#) hanno condotto uno studio clinico con 83 pazienti infertili, verificando che RJ ha aumentato la motilità degli spermatozoi e i livelli di testosterone.

[Miyata et al. \(2020\)](#) hanno studiato gli effetti della RJ ingerita da 33 pazienti con **carcinoma a cellule renali** (16 pazienti trattati con RJ e 17 con un placebo), osservando livelli ridotti di citochine (TNF- α e TGF- β), che correlano con la trasformazione maligna e comparsa di eventi avversi causati da terapie antitumorali. Il TNF- α è coinvolto nell'infiammazione indotta dal cancro nel microambiente tumorale regolando altre molecole. Il TGF- β promuove la sindrome da affaticamento cronico e la cachessia indotta dal cancro, inclusa l'anoressia. Inoltre, RJ ha ridotto le dimensioni del tumore e contrastato gli effetti avversi, l'anoressia e l'affaticamento in tali pazienti.

Data la sua ricca composizione di composti bioattivi, RJ mostra numerosi benefici per la salute nell'apiterapia, tra cui attività **antiossidanti, antinfiammatorie, neurotrofiche, ipotensive, antidiabetiche, antireumatiche, anticarcinogeniche, antifatica, ansietà e antimicrobiche**.

[Fratellone \(2015\)](#) ha riportato l'efficacia di RJ per la **guarigione delle ferite e la riparazione dei tessuti, l'osteoporosi, come agente immunomodulatore**, regolando gli ormoni, migliorando la funzione cognitiva e riducendo i livelli di lipidi. È anche indicato nel contributo al trattamento di diabete, ipertensione, cancro, malattie della pelle, iperlipidemia e malattie neurodegenerative, come nell'Alzheimer e nel Parkinson ([Meng et al., 2017](#); [Alu'datt et al., 2018](#); [Ramanathan et al., 2018](#); [Kunugi e Ali, 2019](#); [Pan et al., 2019](#); [Ali e Kunugi, 2020](#); [Qiu et al., 2020](#)).

In Europa, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) non ha ancora stabilito una relazione causa-effetto tra il consumo di pappa reale e gli effetti

dichiarati, sebbene i suoi effetti benefici per il trattamento del cancro siano stati dimostrati da studi *in vivo* e *in vitro* ([Miyata e Sakai, 2018](#)).

Sebbene dimostri attributi positivi, RJ purtroppo non è utilizzato nelle pratiche comuni.

Apilarnil

Nell'alveare, i fuchi o api maschi emergono da uova non fecondate e sono responsabili della fecondazione dell'ape regina. Sin dai tempi antichi, le larve di fuco sono state incluse nella dieta delle persone (Bogdanov, 2011).

L'apilarnil si ottiene per omogeneizzazione, filtrazione e liofilizzazione delle larve di fuco allo stadio iniziale di sviluppo, presentando consistenza lattiginosa, colore grigio giallastro e sapore amaro. Contiene molti costituenti nutrizionali, tra cui proteine, carboidrati, lipidi, vitamine del complesso B, biotina, acido folico, inositolo, colina, ed un elevato contenuto di micronutrienti e macroelementi (K, Mg, Na, P, Mn, Cu, Fe, Se).

Rispetto a RJ, apilarnil contiene una maggiore quantità di amminoacidi liberi. Apilarnil è ricco di ormoni steroidei come testosterone, progesterone, estradiolo, prolattina ([Isidorov et al., 2016](#); [Mărgăoan et al., 2017](#); [Sawczuk et al., 2019](#)), compreso l'acido E-dec-2-enedioic, che è simile agli acidi grassi estrogenici isolati da RJ ([Seres et al., 2013](#)).

Studi in vivo hanno dimostrato l'**attività estrogenica** dell'apilarnil, giustificandone l'uso nella medicina popolare e aprendo prospettive per l'utilizzo nella carenza di estrogeni ([Seres et al., 2013](#)). Apilarnil ha stimolato la maturazione sessuale dei polli da carne maschi in tenera età ([Altan et al., 2013](#)). Apilarnil ha **umentato il peso delle ghiandole seminali** e dell'epididimo, il volume dell'eiaculato, la densità delle cellule germinali e la mobilità dello sperma nei suini ([Bolatovna et al., 2015](#)).

Apilarnil ha ridotto gli alti livelli di citochine pro-infiammatorie indotte dalla sepsi nei ratti maschi adulti, ha ridotto il numero di neuroni degenerati ed ha esercitato un effetto neuroprotettivo prevenendo l'apoptosi ([Hamamci et al., 2020](#)). Ulteriori studi hanno dimostrato che l'apilarnil potrebbe ridurre lo stress ossidativo e il danno epatico nei ratti ([Doganyigit et al., 2020](#)).

Apilarnil è utilizzato nella medicina complementare per trattare una varietà di malattie e condizioni di salute, tra cui **disfunzione ovarica e infertilità maschile, disturbi della tiroide e del sistema immunitario e malnutrizione nei bambini** ([Sidor e Dzugan, 2020](#)).

Apilarnil sembra esercitare un **effetto androgenico** e la letteratura ha rivelato che potrebbe essere usato per uomini con problemi di andropausa ([Erdem e Ozkok, 2017](#)). [Sidor e Dzugan \(2020\)](#) hanno evidenziato che questo prodotto delle api poco studiato necessita di ulteriori indagini a causa dei suoi benefici. Sono infatti pochi gli integratori dietetici commercializzati e la maggior parte dei brevetti si trova principalmente in Russia. Tuttavia, a causa della sua attività ormonale ([Sawczuk et al., 2019](#)), la sicurezza di apilarnil dovrebbe essere studiata e ulteriormente raccomandata come prodotto farmaceutico ([Sidor e Dzugan, 2020](#)).

Cera d'api

La cera d'api è stata ampiamente utilizzata nell'antichità come strumento di contrattazione, nella preparazione di maschere mortuarie e nell'imbalsamazione di cadaveri, per scrivere tavolette e nella produzione di candele. La maggior parte dei rapporti sulla cera d'api proviene dall'Egitto, dalla Grecia e da Roma, a dimostrazione della sua utilità come merce ([Crane, 2015](#)).

La cera d'api viene secreta come forma liquida dalle ghiandole di cera situate nell'addome delle api operaie. La cera d'api contiene principalmente idrocarburi, acidi grassi liberi, esteri di acidi grassi e alcool grasso, oltre a sostanze esogene come polline, propoli e componenti floreali. La composizione della cera d'api può variare tra le api a causa di fattori genetici e dieta ([Fratini et al., 2016](#)).

La cera d'api mostra **effetti antivirali** ([Hassan et al., 2015](#)). A causa delle caratteristiche del SARS-CoV-2, poiché è un virus a RNA avvolto e a filamento singolo, può essere sensibile agli effetti antivirali degli estratti di cera d'api ([Lima et al., 2021](#)).

Uno studio *in vivo* ha dimostrato che una combinazione di cera d'api, polvere di idrossido di calcio raffinato e olio di sesamo ha accelerato la **guarigione delle ustioni** di secondo grado nei ratti ([Ebrahimipour et al., 2020](#)).

Grazie alla sua proprietà idrofobica, la cera d'api ha una moltitudine di **applicazioni in cosmetici**, prodotti artigianali e industriali e nell'industria alimentare ([Fratini et al., 2016](#)). La produzione di dermocosmetici a base di cera d'api facilita l'ottenimento di prodotti biologici e non tossici per l'uomo ([Marqu ez et al., 2019](#)). La cera d'api è un agente emulsionante e indurente e, in cosmetica, è in grado di **ridurre la perdita di acqua transepidermica** dalla pelle, favorendo l'idratazione e una pelle idratata, soprattutto per labbra secche e screpolate ([Kasparaviciene et al., 2016](#)). La cera d'api può essere incorporata nei tessuti grazie alle sue proprietà biocide contro la muffa, con conseguenti applicazioni pratiche per la prevenzione delle micosi cutanee nei pazienti delle strutture sanitarie e sociali ([Szulc et al., 2020](#)). Pertanto, la cera

d'api è una barriera protettiva contro i fattori esterni formando un film sulla superficie della pelle ([Kurek-Górecka et al., 2020](#)).

Uno studio clinico che ha coinvolto 90 pazienti con **leucemia linfoblastica acuta e mucosite orale indotta da chemioterapia** ha rivelato che l'applicazione topica di una miscela contenente cera d'api, miele ed estratto di olio di oliva-propoli ha migliorato i tempi di recupero ([Abdulrhman et al., 2012](#)).

Ayansola et al. (2012) hanno riferito che la cera d'api è stata utilizzata in Nigeria per trattare la **frigidità nelle donne e una debole erezione negli uomini**.

Unguenti contenenti cera d'api sono stati applicati con successo nelle lesioni cutanee, principalmente **ustioni**. Una miscela di cera d'api, olio d'oliva e *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch è stata utilizzata per trattare le ustioni di 31 pazienti, il cui dolore e il tempo di ospedalizzazione sono diminuiti, migliorando l'epitelizzazione ([Gümüş e Özlü, 2017](#)).

Il potenziale della cera d'api dovrebbe essere esplorato più ampiamente.

REAZIONI ALLERGICHE AI PRODOTTI DELLE API E APITERAPIA PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI ALLERGICI

Questa sezione esamina l'allergia in relazione ai prodotti delle api e il loro potenziale per il trattamento di individui allergici.

Alcuni prodotti delle api possono scatenare reazioni allergiche e anafilassi. La complessità chimica di questi prodotti è varia e può includere allergeni a seconda della stagione e della fitogeografia in cui sono stati raccolti. Pertanto, è fondamentale identificare gli allergeni e il rischio di reazioni anafilattiche prima di utilizzare i prodotti delle api nella medicina complementare e alternativa ([Gunawardana, 2017](#)).

La sensibilizzazione agli allergeni presenti nei prodotti delle api si basa sulla loro concentrazione e frequenza di esposizione, oltre alla predisposizione genetica. Pertanto, si suggerisce che coloro che sono in contatto frequente con i prodotti dell'alveare potrebbero essere soggetti ad allergia. Infatti, gli apicoltori sono più frequentemente esposti alle punture e presentano un rischio elevato di sviluppare una reazione allergica alla BV; tuttavia, solo una piccola percentuale di apicoltori sviluppa anafilassi grave, poiché le punture possono agire come immunoterapia naturale aumentando le IgG4 sieriche BV-specifiche anziché le IgE ([Bousquet et al., 1982](#) ; [Carballo et al., 2017](#) ; [Freedman et al., 2019](#)).

BV è un agente eziologico per le reazioni allergiche. Infatti, l'allergia alla puntura d'ape è stata correlata a reazioni anafilattiche e ipersensibilità IgE-mediata ([Komi et al., 2018](#)). L'allergia alla BV è stata segnalata in bambini con asma ([Pearn e](#)

[Hawgood, 1979](#)). [Ahn et al. \(2016\)](#) hanno studiato la sicurezza e l'efficienza della BV essenziale isolata e purificata (eBV), dimostrando i suoi effetti antinfiammatori *in vitro* . Uno studio clinico che ha valutato 20 individui ha rivelato che la farmacopuntura dell'eBV ha ridotto le reazioni allergiche locali.

È improbabile che la propoli induca reazioni allergiche ([Shi et al., 2016](#)), sebbene sia stata segnalata dermatite atopica ([Sforcin, 2007](#)). [Munstedt et al. \(2007\)](#) hanno riferito che l'allergia da contatto alla propoli è comune tra gli apicoltori, sebbene non sembrano riconoscerla come un problema o adottare misure per proteggersi. Reazioni allergiche sono state riportate anche in persone che non lavorano con le api ([Hausen et al., 1987a](#)) e un componente della propoli (1,1-dimetilallil estere dell'acido caffeico) è stato identificato come possibile causa di allergie ([Hausen et al., 1987b](#)). Durante gli anni '80, l'incidenza di allergia alla propoli era dell'1,2-3,3% in Germania ([Hegyí et al., 1990](#)). Dal 1995 al 2002, il 5,9% di 1255 bambini ha mostrato una reazione allergica alla propoli in Italia ([Giusti et al., 2004](#)). Oltre all'allergia cutanea , dal 2002 al 2007 in Italia sono stati notificati anche sintomi respiratori e gastrointestinali di allergia alla propoli ([Menniti-Ippolito et al., 2008](#)). Più recentemente, in Svezia sono stati segnalati casi di allergia da contatto alla propoli ([Nyman et al., 2020](#)).

Il miele – il prodotto delle api più comunemente usato – è anche correlato all'allergia, causando seri problemi dovuti a reazioni sistemiche. In generale, l'allergia al miele è spesso associata al polline e alle proteine secrete dalle ghiandole faringee e salivari delle api ([Bauer et al., 1996](#)). D'altra parte, [Alangari et al. \(2017\)](#) hanno riportato l'efficacia del miele nel trattamento delle lesioni da dermatite atopica.

Sebbene alcuni individui siano sensibili ai prodotti delle api e sviluppino reazioni allergiche, i prodotti delle api vengono utilizzati nell'apiterapia per il trattamento delle allergie, nel tentativo di desensibilizzare i pazienti a questi prodotti. Ciò è paradossale poiché alcuni prodotti delle api possono essere allergenici e, d'altra parte, desensibilizzare o alleviare i sintomi allergici.

Esistono protocolli per indurre tolleranza al BV (desensibilizzazione). La desensibilizzazione mira a ridurre i sintomi della reazione allergica negli individui inoculando dosi sempre maggiori dell'allergene stesso nel tempo. L'apiterapia che utilizza BV può far parte del trattamento per l'allergia desensibilizzante alle punture di api e vespe: **l'immunoterapia con il veleno (VIT)** ([Pospischil et al., 2020](#)).

Le reazioni allergiche sono correlate al profilo immunitario Th2 e una possibile spiegazione per la VIT è la generazione di cellule T regolatorie (Treg), che attenuano una risposta immunitaria esacerbata. VIT è una strategia per indurre tolleranza

periferica nelle cellule Treg allergene-specifiche. Pertanto, le cellule Treg antigene-specifiche regolano le reazioni allergiche/infiammatorie, aumentando l'IL-10 e diminuendo la produzione di IgE ([Ozdemir et al., 2011](#) ; [Rivas e Chatila, 2016](#) ; [Sahiner e Durham, 2019](#)). Inoltre, la VIT si è dimostrata sicura ed efficace in molti pazienti ([Goldberg et al., 2011](#) ; [Ridolo et al., 2018](#)).

[Yocum et al. \(1996\)](#) hanno dimostrato l'efficacia della VIT in uno studio condotto nell'arco di dieci anni comprendente 446 pazienti. Non sono stati segnalati casi di orticaria , broncospasmo e altri effetti collaterali; inoltre, la VIT ha compromesso il rilascio di mediatori preformati dai basofili ([Jutel et al., 1996](#)) e la produzione di anticorpi IgE o IgG ([Boutin et al., 1994](#) ; [Carballido et al., 1994](#)).

La VIT è stata ampiamente studiata *in vitro* e *in vivo*, così come negli studi clinici. Il meccanismo d'azione coinvolto in questa terapia è lo spostamento della risposta Th2-mediata agli allergeni verso un profilo dominante Th1 ([McHugh et al., 1995](#) ; [Košnik e Wraber, 2000](#)), probabilmente a causa della soppressione delle cellule Th2 da parte delle cellule Treg durante il trattamento ([Magnan et al., 2001](#)). Le cellule Treg possono anche regolare la presentazione dell'antigene e l'espressione di molecole costimolatorie. La co-stimolazione del recettore ICOS da parte del suo ligando (ICOSL) è diminuita dopo VIT ([Bellinghausen et al., 2004](#)). Per quanto riguarda la molecola di adesione ICAM-1, responsabile dell'ingresso di cellule effettrici nei tessuti esposti agli allergeni e sovraregolati nell'endotelio dalle citochine Th2, [Patella et al. \(2011\)](#) hanno osservato un'espressione di ICAM-1 sottoregolata in pazienti trattati con BV.

Questi cambiamenti nel profilo della risposta immunitaria, nella presentazione dell'antigene, nella produzione di citochine e molecole di adesione indicano che la VIT può desensibilizzare i soggetti allergici. **Negli apicoltori è stata osservata una bassa incidenza di reazioni allergiche alle punture di api**, prova che questo fenomeno si verifica naturalmente, in contrasto con le reazioni allergiche ad altri prodotti ([Bousquet et al., 1982](#) ; [Celikel et al., 2006](#)).

Infatti, BV è in grado di proteggere dall'anafilassi modulando i disturbi infiammatori mediati dai mastociti ([Kang et al., 2018](#)), regolando le cellule Treg nell'asma allergico sperimentale ([Choi et al., 2013](#)), riducendo la produzione di IgE e IL-4 in rinite allergica sperimentale ([Shin et al., 2014](#)) e riduzione dell'infiammazione cutanea nei topi ([Sur et al., 2015](#)). Tuttavia, la VIT può essere inefficace negli esseri umani a causa dell'allergia alla BV, senza alcuna associazione tra la durata della VIT e la frequenza del fallimento della VIT ([Ruëff et al., 2013](#)).

Questi risultati forniscono un supporto scientifico per la VIT non solo per l'allergia alle punture, ma anche per altre malattie mediate da Th2 come l'asma e la rinite. Il successo o il fallimento della VIT necessita di ulteriori indagini poiché i meccanismi

per mantenere la tolleranza delle cellule Treg rimangono inesplorati ([Rivas e Chatila, 2016](#)). Le cellule T CD-1 reattive possono riconoscere gli antigeni di origine lipidica nella BV ([Subramaniam et al., 2016](#)), il che solleva ulteriori domande sull'allergia alla BV e sull'immunoterapia. Precedenti osservazioni hanno suggerito che specifiche citochine che inducono reazioni allergiche e non allergiche potrebbero essere correlate alla soglia di attivazione delle cellule T ([Blaser et al., 1998](#)).

La propoli ha dimostrato di sopprimere il rilascio di mediatori (leucotrieni e istamina) da parte dei leucociti di pazienti con rinite allergica ([Tani et al., 2010](#)). In modelli sperimentali di rinite allergica, la propoli verde brasiliana ha inibito il rilascio di istamina ([Shinmei et al., 2009](#) ; [Shaha et al., 2018](#)). La propoli verde ha anche ridotto l'infiammazione polmonare e aumentato la frequenza delle cellule Treg nei topi ([Piñeros et al., 2020](#)).

La propoli verde e altri campioni di propoli contengono un flavonoide (crisina) nella loro composizione, che è stato osservato per attenuare l'infiammazione atopica sopprimendo la reattività dei cheratinociti ([Choi et al., 2017](#)), oltre a inibire la produzione di IL-4 e IgE e la degranolazione dei mastociti ([Nakamura et al., 2010](#)). I cambiamenti nella concentrazione di crisina in ciascun campione di propoli possono essere una possibile spiegazione del motivo per cui alcuni campioni non scatenano dermatiti gravi. Vale la pena ricordare che le concentrazioni di flavonoidi nella composizione della propoli dipendono anche dalla regione geografica di raccolta, dalle fonti vegetali e dal periodo dell'anno. Quindi, propoli allergico e antiallergico l'azione è correlata alla composizione chimica del campione utilizzato in ogni studio. È noto che le proprietà biologiche della propoli sono legate al sinergismo tra i suoi costituenti. Pertanto, l'efficacia della propoli nell'allergia o nei suoi effetti collaterali necessita di ulteriori indagini. Si raccomanda di identificare i campioni di propoli che possono causare allergia selezionando quindi campioni allergenici, per caratterizzare gli allergeni e in quali concentrazioni compaiono.

Sebbene la **reazione anafilattica** e l'infiammazione eosinofila siano state riportate **dopo l'ingestione di polline d'api** ([Lin et al., 1989](#) ; [Geyman, 1994](#)), d'altra parte, il polline d'api ha dimostrato di inibire la degranolazione dei mastociti *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, il polline d'api ha ridotto la degranolazione dei mastociti e la produzione di TNF- α inibendo il legame delle IgE al suo recettore sui mastociti. La somministrazione orale giornaliera di polline d'api ai topi ha ridotto l'attivazione dei mastociti provocata da IgE e antigeni specifici ([Ishikawa et al., 2008](#)). In un modello sperimentale di allergia, il polline d'api ha ridotto la migrazione dei leucociti ai polmoni e la produzione di IgE e IgG specifiche ([Medeiros et al., 2008](#)).

Per quanto riguarda RJ, ha ridotto i livelli di mRNA del recettore dell'istamina H1R e IL-9 in un modello sperimentale di rinite nei ratti ([Shaha et al., 2018](#)).

Al contrario, [Hata et al. \(2020\)](#) raccomandano **cautela nell'ingestione di RJ da parte di pazienti con una storia di malattie come asma e rinite** a causa di una possibile reazione incrociata con altri allergeni.

Il miele è stato usato per trattare malattie allergiche, come la rinite allergica e l'asma, diminuendone i sintomi ([Habryka et al., 2016](#)). [Abbas et al. \(2019\)](#) hanno utilizzato un database per studiare gli effetti terapeutici del miele nei pazienti asmatici, osservandone l'efficacia in combinazione con altre sostanze. [Yong et al. \(2021\)](#) hanno riferito che il miele potrebbe regolare il reclutamento di cellule infiammatorie in modelli cellulari o animali per lo studio delle malattie allergiche.

Come discusso in questa recensione, **le prove degli studi indicano i benefici dei prodotti delle api per il mantenimento della salute delle persone**; inoltre, possono essere utili nella prevenzione o nella cura di varie malattie.

Sebbene i prodotti delle api contengano sostanze che possono causare allergia, le persone possono comunque beneficiare dell'azione antiallergica dei prodotti delle api, come dimostrato sopra. È importante evidenziare la complessità di questo problema, rafforzando ancora una volta la necessità di un'ampia comunicazione e scambio di informazioni tra ricercatori, apiterapisti, apicoltori, medici, nutrizionisti, venditori di prodotti delle api e consumatori.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Le conoscenze tradizionali fornite da diverse civiltà per quanto riguarda l'applicazione dei prodotti delle api sono estremamente preziose, fornendo indizi sulla loro utilità e sui metodi di preparazione nel trattamento e nella prevenzione di diverse malattie. Tuttavia, la composizione chimica di ciascun campione varia molto a seconda delle piante intorno all'alveare, delle regioni geografiche e delle caratteristiche climatiche degli ecosistemi, dettando proprietà biologiche specifiche. Pertanto, è molto improbabile ottenere gli stessi risultati utilizzando prodotti provenienti da regioni diverse a causa della mancanza di omogeneità tra materiali, procedure e condizioni di produzione, il che rende difficile confrontare la loro efficacia all'interno della comunità di chi si occupa di apiterapia.

Si tratta di una questione importante che rivela la necessità di una standardizzazione dettagliata della raccolta, dell'identificazione e della preparazione di formulazioni a base di prodotti delle api, sia per la ricerca che per l'apiterapia. Apiterapisti e ricercatori dovrebbero applicare/studiare gli stessi campioni prodotti in una data regione geografica per valutarne le proprietà biologiche e il potenziale terapeutico. Infine, è possibile stabilire un confronto dell'efficacia di diversi prodotti delle api. Le ricerche, comprese le analisi *in vitro*, hanno rivelato importanti scoperte relative alle proprietà biologiche dei prodotti delle api e ai loro meccanismi d'azione,

nonostante questa limitazione del modello. Anche i test *in vivo* hanno fornito informazioni sulle attività farmacologiche dei prodotti delle api. Esistono numerose metodologie e condizioni sperimentali per eseguire saggi *in vitro* e *in vivo* e si dovrebbe considerare di confrontare i dati. Tuttavia, entrambi gli approcci hanno fornito una base scientifica per condurre studi clinici al fine di testare l'efficacia dei prodotti delle api nel promuovere la salute umana o animale.

Vale la pena ricordare che il risultato ottenuto *in vitro* o *in vivo* non può essere automaticamente estrapolato all'uomo. In effetti, le sperimentazioni cliniche forniscono una base adeguata per gli apiterapisti, in termini di preparazione e raccomandazione di prodotti delle api per i trattamenti. D'altra parte, gli apiterapisti dovrebbero rendere più ampiamente disponibili i loro metodi e diffondere le loro conoscenze, al fine di condividere la migliore standardizzazione della loro pratica. Diversi studi hanno dimostrato che la combinazione di prodotti delle api con farmaci convenzionali può portare a risultati positivi ([Fernandez-Cabezudo et al., 2013](#) ; [Erdem e Güngörmüş , 2014](#); [Bartolomeu et al., 2016](#) ; [Bernardino et al., 2018](#) ; [Oliveira et al., 2016](#) , [2019](#)). Tali approcci possono includere concentrazioni o dosi inferiori di farmaci come antibiotici, chemioterapia, farmaci antinfiammatori e altri, raggiungendo la stessa efficacia del farmaco da solo e riducendo al minimo gli effetti collaterali. Questi risultati dimostrano che si tratta solo di regolare la combinazione più efficiente (prodotto delle api + farmaco) per ottenere il risultato atteso, beneficiando delle proprietà biologiche dei prodotti delle api e riducendo gli effetti avversi del farmaco .

Gli studi clinici che valutano i prodotti delle api devono includere non solo la loro attività ma anche i meccanismi coinvolti in tali effetti, poiché l'apiterapia non è impiegata in molti paesi perché i medici affermano che non sono stati segnalati effetti provati. Insieme, i dati hanno mostrato i benefici dei prodotti delle api e gli studi clinici hanno dimostrato la loro efficace azione nel trattamento di varie malattie, sia interne che esterne; tuttavia, pochi autori hanno spiegato i meccanismi d'azione coinvolti nelle loro sperimentazioni cliniche e si possono trovare spiegazioni principalmente su propoli, veleno d'api, miele e pappa reale.

L'apiterapia è praticata in alcune parti del mondo. Dopo un'ampia ricerca di informazioni, abbiamo concluso che non esiste un chiaro consenso sull'applicazione dell'apiterapia secondo le regioni del mondo o un uso prevalente di prodotti delle api e malattie trattate. Un argomento che merita attenzione sono le diverse raccomandazioni riguardanti l'uso dei prodotti delle api da parte di apicoltori, apiterapisti e commercianti. Inoltre, le persone ingeriscono diverse quantità di prodotti delle api una o più volte al giorno.

Sebbene abbiamo fatto molti progressi nella conoscenza dei prodotti delle api, dobbiamo ancora espandere e diffondere questa conoscenza a beneficio dell'umanità, cosa più facile oggi giorno nell'era digitale. Pertanto, al fine di sfruttare il potenziale dei prodotti delle api e standardizzarne l'uso, sottolineiamo l'importanza

di comunicare i risultati in eventi scientifici e alternativi per rafforzare lo scambio di informazioni tra apicoltori, ricercatori, apiterapisti, nutrizionisti, medici, venditori e consumatori di prodotti delle api. In caso contrario, lavoreremo sempre separatamente, senza integrare le nostre competenze.