



Perché la melatonina non può essere somministrata a dosaggi più elevati?

Non certo per questioni di rilevanza tossicologica, ma per motivazioni puramente burocratiche. Fino a qualche anno fa esistevano integratori che arrivavano a contenere 5 mg di melatonina per dose, mentre ad oggi non si possono trovare dosaggi superiori a 1 mg. Questo perché, qualche anno fa, un'azienda farmaceutica ha comprato il dossier farmaceutico della melatonina farmaceutica che era stata registrata in Svezia e che, per mutuo riconoscimento, è stata riconosciuta anche in Italia. Questo farmaco conteneva 2 mg di melatonina, quindi ovviamente l'azienda farmaceutica, che ha speso i soldi per il dossier, ha chiesto al Ministero di proibire gli integratori che avevano un dosaggio molto più elevato di melatonina rispetto al farmaco di riferimento, di conseguenza il Ministero ha deciso di sotto dosare la melatonina a 1 mg negli integratori. Ovviamente per l'attività gastrointestinale, siccome la melatonina viene assorbita a livello duodenale e transita nello stomaco senza fermarsi, diciamo che a questo dosaggio è difficile trovare veri vantaggi clinici, a meno che non s'incastri in un gel appropriato.

La melatonina, presente in Cibiesse e Dibiesse, può essere utile anche in caso d'insonnia?

Ai dosaggi che sono atualizzabili oggi, converrebbe utilizzare per questo scopo la melatonina non intrappolata in un gel, quindi non fermata in un distretto anatomico in particolare, in modo che transiti nello stomaco e venga assorbita nel duodeno. Questo perché, nel caso si voglia migliorare la qualità del sonno, ho bisogno che tutta la melatonina venga assorbita e vada in periferia. In **CIBIESSE** e **DIBIESSE** invece la melatonina è formulata in modo da "incastrarsi" in certi distretti dell'intestino e dare attività a livello appunto gastrointestinale. Ovviamente, in maniera indiretta, migliorare la qualità di vita di un paziente con IBS o IBD tendenzialmente vuol dire migliorare anche la qualità del sonno.

Ci sono limitazioni di utilizzo della perilla e zenzero, quindi Dispepril, o per il Dibiesse in pazienti anziani in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti?

Per **DIBIESSE**, contenente berberina e melatonina, no di certo. Anche la perilla non dà nessuna problematica, mentre diciamo che alcuni lavori americani dicono che ci sarebbe un'inibizione dei meccanismi di produzione dei trombociti con l'utilizzo di zenzero, cosa che potrebbe far pensare che la co-somministrazione con anticoagulanti orali delle preparazioni contenenti zenzero in generale debba essere evitata. In realtà a livello europeo, siccome questa evidenza è unicamente a livello biochimico, in vitro, e non raggiunge mai livelli di clinica nemmeno a livello dell'animale, non esiste nessuna avvertenza. Quindi io posso dare i derivati di zenzero anche ad un paziente che prende anticoagulanti o antiaggreganti, perché clinicamente e sperimentalmente non si evidenzia nulla.

Un mio paziente ogni volta che prende la melatonina ha l'effetto opposto, come se fosse un caffè, con Cibiesse e Dibiesse potrei avere lo stesso problema?

L'effetto di cui parla la dottoressa è un effetto periferico, quindi molto diverso da quello che si ha con **CIBIESSE** e **DIBIESSE**. Per questo motivo non dovrebbe visualizzarlo a meno che non sia

un effetto nocebo: la somministrazione di melatonina incastrata in un gel che ne impedisce l'assorbimento non determina fenomeni periferici. La letteratura sull'uomo evidenzia come la melatonina intestinale, prodotta dalle cellule enterocromaffini, è quantitativamente parlando immensa rispetto a quella pineale, ma non si ritrova mai a livello del plasma.

La melatonina è controindicata nelle malattie intestinali autoimmuni o sistemiche?

No, non è controindicata. Anzi a livello immunitario è un promotore dei linfociti T regolatori. Naturalmente non la userei per curare una patologia autoimmune, ma la darei ad un paziente che presenta anche questa patologia perché la melatonina non presenta un effetto negativo.

Ci può spiegare la differenza tra un estratto purificato come quello di DISPEPRIL piuttosto che mangiare semplicemente lo Zenzero durante un pasto?

Il quantitativo di shogaoli e gingeroli (principali componenti dello zenzero) sono risibili nello zenzero che assumiamo con la dieta. Fate conto che per avere 75 mg di gingeroli e shogaoli uno dovrebbe mangiare circa 450 g di radice di Zenzero. Quando si fanno i fitoterapici biofarmaceutici, cioè con processi estrattivi così spinti, non c'è ragione di pensare di poter ottenere neanche lontanamente alcun vantaggio riferendosi alla normale alimentazione della sorgente naturale di quel principio attivo.

Alcuni clinici notano che lo zenzero produce effetti non sempre uguali, allo stesso paziente in alcuni momenti dà buone risposte e altre volte meno. Perché?

Lo zenzero contiene principi attivi che sono delle piccole "bombette" che esplodono in presenza di ossigeno perché molto instabili. Prendendo un prodotto in farmacia a base di zenzero e cercando gingeroli e shogaoli si scopre che non ce ne sono, ma non perché non li hanno messi, ma perché si sono degradati. Il manufacturing è un grosso problema quando si parla di zenzero, quindi la risposta clinica di un lotto rispetto ad un altro può cambiare. Un altro problema è il dosaggio, la letteratura ci parla di 1000-2000 mg di zenzero al giorno titolato al 5%, che vuol dire 50-100 mg di gingeroli puri. Il grosso dei preparati in Italia non arriva a contenere 5 mg di gingeroli puri, quindi siamo a circa un ventesimo dei dosaggi necessari. Per cui, la forte degradabilità di questi composti e il basso tenore di zenzero in realtà creano questi problemi.

DISPEPRIL contiene 300 mg di zenzero puro titolato al 22% in gingeroli e shogaoli puri.

La melatonina può avere un ruolo nella NEC o nelle coliche?

Per quanto riguarda le coliche, mi colpirebbe se non avesse alcun effetto. Qualunque autore abbia descritto la melatonina per l'asse gastrointestinale ne ha solo parlato bene. Per quanto riguarda la NEC, esiste un gruppo di gastroenterologi in Italia che ha pubblicato un lavoro su un utilizzo empirico di melatonina a livello gastrointestinale nei neonati a rischio di NEC, oppure nei neonati in cui si manifestavano sintomi infiammatori intestinali importanti. Dico ai gastroenterologi di considerare queste sostanze anche se non le avete mai maneggiate perché nella letteratura si arriva a dare la melatonina anche come salvavita.

Dispepril può essere usato nella nausea da viaggio e gravidica in maniera sicura?

Sì, ha un quantitativo di gingeroli e shogaoli che mediamente è 10 volte superiore ai nutraceutici che si vendono in farmacia per gli stessi problemi. **DISPEPRIL**, al di là della *Perilla frutescens*, va molto oltre i normali preparati a base di zenzero. Non esistono preparazioni al 20%, sono al 5% e allo 0,5%. Per quanto riguarda gli aspetti di salubrità, in Italia non ci si è espressi e si considera

lo Zenzero solo come spezia. In Inghilterra è la prima opzione per la nausea gravidica, anche nel 1° trimestre. Io quindi tendo a dire che le potenzialità di rischio sono basse, nel senso che ad oggi non esiste nessun trial in modelli di teratogenesi che dica che l'utilizzo di zenzero sia in qualche modo inducente malformazioni, ma non esistono nemmeno dei case report e, nonostante lo zenzero sia la quinta/sesta spezia più usata nel mondo ed a livello di integratori è il settimo/ottavo più venduto, non ha prodotto nemmeno una sola segnalazione.

Nel caso di alvo alterno, cosa ci può consigliare?

Quando l'alvo alterno è indotto da farmaci andrebbe adottata una terapia primaria diversa. Nell'alvo alterno vero e proprio è più frequente una stipsi e solo talvolta si producono momenti di alvo diarroico. Tenzionalmente suggerisco **CIBIESSE** nelle fasi di stipsi, transitando all'uso di **DIBIESSE** quando compaiono fasi più diarroiche.