

# Trattamento dell'insonnia: una nuova formulazione a base di melatonina e cannabidiolo (CBD)

**Palmieri G.<sup>1</sup>, Palmieri B.<sup>2,3</sup>, Fanelli C.<sup>3</sup>, Corazzari V.<sup>3</sup>, Vadalà M.<sup>2,3</sup>,**

<sup>1</sup>*Casa di Cura Villa Igea, Modena, Italia*

<sup>2</sup>*Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa,*

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena (MO), Italia*

<sup>3</sup>*Network del Secondo Parere, Modena (MO), Italia*

*Autore corrispondente: Corazzari Veronica; email corazzariveronica90@gmail.com*

## ABSTRACT

**OBIETTIVI:** Lo scopo dello studio è quello di analizzare gli effetti terapeutici a breve termine, la sicurezza /tollerabilità di un composto di origine naturale a base di melatonina (1,5 mg) ed estratto di cannabis (2,5 mg CBD) in pazienti con disturbi del sonno.

**METODI:** In questo studio spontaneo, aneddótico, retrospettivo, compassionevole, osservazionale, aperto, 20 pazienti (età compresa tra 43 e 96 anni) rivolti al "Network del Secondo Parere" (Modena, Italia), per disturbi del sonno ed ansia, hanno assunto per 3 mesi, la formulazione proposta in forma sublinguale (20 gocce) la sera, prima di coricarsi. La tollerabilità e gli effetti avversi sono stati valutati dopo un mese dall'assunzione del preparato galenico attraverso contatto diretto (email o telefono) o tramite visita.

**RISULTATI:** In tutti i casi arruolati, i punteggi PSQI e HAM-A hanno riportato un significativo miglioramento dello stato di salute generale ed una soddisfacente riduzione di fenomeni come ansia, panico, paranoia, depressione ( $p < 0.03$ ) e sollievo dal dolore ( $p < 0.02$ ).

**DISCUSSIONE:** Questi dati dimostrano che la formulazione melatonina-CBD potrebbe competere con i classici farmaci ipnotico-sedativi. Inoltre, l'attività antiossidante della melatonina offre un ulteriore vantaggio sul Network cerebrale e sul ripristino delle funzioni dell'orologio biologico, mentre il CBD riduce la percezione del dolore cronico, aiuta il rilassamento neuromuscolare e allevia la sensazione di ansia ripristinando il sonno.

Parole chiave: insonnia, cannabidiolo, melatonina, farmaci ipnotici.

Keywords: insomnia, cannabidiol, melatonin, hypnotic drugs.

## 1. INTRODUZIONE

L'agripnia è un disturbo che pregiudica la qualità del sonno e le normali attività quotidiane. Un terzo della popolazione adulta riferisce di soffrirne; in particolare, quella di tipo primario, risulta essere tra

le diagnosi più comuni. È associata ad un aumento del rischio di incorrere in disturbi come: depressione, ansia e alcolismo, sindrome metabolica, sindrome coronarica acuta e ipertensione.

L'impatto economico è notevole, negli Stati Uniti i costi annuali diretti, legati al disturbo dell'insonnia nella popolazione, hanno raggiunto \$13,9 miliardi negli anni '90 e i costi indiretti variavano da \$77 a \$92 miliardi [1]. Il trattamento dell'insonnia è mirato a fornire benefici da una prospettiva sia individuale che sociale: negli ultimi 20 anni, in commercio sono stati introdotti diversi farmaci, con indicazioni e successo variabili, al fine di normalizzare il sonno o aumentare la qualità dello stesso (Tabella 1).

**Tabella 1. Lista di farmaci sintetici ipnotici ed erbe naturali ipnotiche**

FARMACI SINTETICI IPNOTICI	ERBE NATURALI IPNOTICHE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambien (zolpidem)</li> <li>• Belsomra (suvorexant)</li> <li>• Butisol (butabarbital)</li> <li>• Doral (quazepam)</li> <li>• Edluar (zolpidem)</li> <li>• Estazolam</li> <li>• Flurazepam</li> <li>• Halcion (triazolam)</li> <li>• Hetlioz (tasimelteon)</li> <li>• Intermezzo (zolpidem)</li> <li>• Lunesta (eszopiclone)</li> <li>• Restoril (temazepam)</li> <li>• Rozerem (ramelteon)</li> <li>• Seconal (secobarbital)</li> <li>• Silenor (doxepin)</li> <li>• Sonata (zaleplon)</li> <li>• Zolpimist (zolpidem)</li> <li>• Benadryl (diphenhydramine)</li> <li>• Unisom (doxylamine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Piper methysticum</i> L.f. (Piperaceae)</li> <li>• <i>Zizyphus jujuba</i> Mill var. <i>spinose</i> (Rhamnaceae)</li> <li>• <i>Valeriana officinalis</i> L. (Caprifoliaceae)</li> <li>• <i>Hypericum montbretii</i> Spach (Hypericaceae)</li> <li>• <i>Pinus massoniana</i> Lamb. (Pinaceae)</li> <li>• <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi (Lamiaceae)</li> <li>• <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz. (Compositae)</li> <li>• <i>Ipomoea orizabensis</i> (Pelletan) Ledeb. ex Steud. (Convolvulaceae)</li> <li>• <i>Ternstroemia lineata</i> DC. (Pentaphragaceae)</li> <li>• <i>Rhus parviflora</i> Roxb. (Anacardiaceae)</li> <li>• <i>Dimocarpus longan</i> Lour. (Sapindaceae)</li> <li>• <i>Crassocephalum bauchiense</i> (Hutch.) Milne-Redh. (Compositae)</li> <li>• <i>Chrysanthemum morifolium</i> Ramat. (Compositae)</li> <li>• <i>Dorstenia arifolia</i> Lam. (Moraceae)</li> <li>• <i>Magnolia officinalis</i> Rehder &amp; E.H.Wilson (Magnoliaceae)</li> <li>• <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Leguminosae)</li> <li>• <i>Ecklonia cava</i> Kjellman (Lessoniaceae)</li> <li>• <i>Melissa officinalis</i> L. (Lamiaceae)</li> </ul>

Inoltre, la dipendenza da farmaci, in seguito al loro abuso, molto spesso provoca assuefazione nel tempo ed esiste una sempre più numerosa coorte di pazienti che autoassumono cure naturali ad effetto ipnotico- ansiolitico [2].

La nostra ricerca è consistita nel somministrare ad un gruppo di pazienti un prodotto composto da due principi attivi naturali inclusi nella stessa formulazione (estratto di melatonina e cannabis), con l'intento di valutare l'efficacia e la sinergia, rivolto ad un migliore controllo dei sintomi neuropsicologici e dei dolori fisici più comuni che ostacolano la regolazione del sonno.

La *Cannabis Sativa* e *Indica* sono tra le specie vegetali più diffuse al mondo, contengono più di 80 cannabinoidi, principalmente delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), il primo ha

un marcato effetto psicoattivo, il secondo, attraverso la rete dei recettori del CBD, modula il dolore cronico e altri disturbi del sistema nervoso centrale e periferico. La produzione di olio di CBD è ottenuta da semi di piante di canapa contenenti THC (< 0,3%), potenziali effetti ansiolitici agiscono attraverso specifici recettori cerebrali CB1 e 5-HT1A con una dose compresa tra 1mg/ kg e 100 mg [3-4]. Alcuni studi hanno confrontato la somministrazione di dosi di 40, 80 e 160 mg di cannabidiolo con placebo e 5 mg di nitrazepam in un campione di 15 soggetti volontari, mostrando un'interazione positiva nel recupero del sonno. I livelli moderati di cortisolo risultano determinati da dosi più elevate di CBD che riducono in parallelo ansia e insonnia. La caratteristica più interessante della somministrazione di CBD è l'assoluta sicurezza del composto anche in caso di dosaggi molto elevati (1600 mg o più) [5].

In un recente studio (2019), Shannon et al [6] ha studiato l'effetto del CBD su ansia ed insonnia, nonché conformità e sicurezza nel suo possibile uso cronico, reclutando 103 pazienti adulti che lamentavano ansia e disturbi del sonno. I criteri di esclusione sono stati: -diagnosi di schizofrenia, - disturbo post-traumatico da stress, e depressione agitata. 72 pazienti, di cui 47 affetti da ansia e 25 da compromissione del sonno, hanno completato lo studio. La comorbidità psichiatrica ha richiesto l'uso combinato di altri farmaci psicotropi che non sono stati sospesi durante il trial. Pertanto, in base alla gravità dei sintomi, il programma di somministrazione prevedeva l'assunzione di una capsula al giorno (da 25 mg a 75 mg) per tre mesi di trattamento. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione (79.2%) dell'ansia durante la somministrazione del CBD; il 66,7% dei pazienti, durante il primo mese di trattamento, ha dichiarato una sensazione di rilassamento dovuta ad una migliore qualità del sonno [6].

Un altro componente principale del prodotto oggetto di studio è la melatonina, n'acetil-5-metossitriptamina, un ormone secreto dalla ghiandola pineale e in distretti corporei quali midollo osseo, pelle, intestino, retina, testicoli e ovaie [7]. La melatonina ha una spiccata attività antiossidante che riguarda direttamente o indirettamente i recettori della melatonina MT1 e MT2, promuovendo l'attività enzimatica dei tessuti antiossidanti, inducendo la sintesi del glutatione, stabilizzando la catena elettronica mitocondriale al fine di prevenire la dispersione di cariche elettriche; e può anche mostrare attività pro-ossidanti. Ha un ruolo chiave nella sincronizzazione dei ritmi circadiani e quindi nel ciclo sonno-veglia [8]. Tali presupposti favoriscono l'utilizzo di integratori alimentari a base di melatonina per il trattamento di diverse condizioni, tra cui i disturbi del sonno derivanti da jet lag, insonnia primaria, interruzione del ciclo sonno-veglia, alterazioni del sonno nei bambini con disturbi neuro-evolutivi. Anche se non esiste una indicazione specifica della melatonina nel trattamento delle alterazioni del sonno, nel 2007 è stato deliberato in Europa (EMA-EU), un dosaggio di 2 mg, come trattamento a breve termine dell'insonnia primaria e della scarsa qualità del sonno nei pazienti con

più di 55 anni. La melatonina è stata richiesta anche in casi di ridotta latenza del sonno come per gli ipnotici, aumento della qualità del sonno e miglioramento dell'attenzione nel giorno successivo la somministrazione.

Inoltre, gli studi clinici hanno escluso, nell'uso cronico, la compromissione delle capacità cognitive e psicomotorie. L'effetto rebound alla sospensione, il numero di effetti collaterali, la tendenza all'assuefazione, non si sono in genere discostati dai valori del placebo.

## **2. MATERIALI E METODI**

In questa indagine retrospettiva, osservazionale, aneddotica e compassionevole (periodo gennaio 2016-giugno 2019) 28 pazienti (16 donne e 12 uomini) di età compresa tra 37 e 96 anni, insoddisfatti della loro qualità del sonno e che esprimevano il desiderio di sostituire ipnotici commerciali di lungo corso con composti naturali che migliorassero ulteriormente il disturbo, si sono rivolti spontaneamente al counseling del Network del Secondo Parere (Modena, Italia). Tale Network, fondato dal Prof. Palmieri è essenzialmente un servizio consultivo per casi clinici complessi, non risolti adeguatamente, oppure non sufficientemente soddisfatti sotto il profilo della diagnosi e/o della terapia prescritta, al fine di risolvere un problema di salute e conseguire possibilmente guarigione o miglioramento della qualità della vita, ricorrendo in tempo reale anche a consultare un panel di esperti specialisti, sotto una regia di coordinamento [9-10]. La continua e assillante ricerca autogestita e autoreferenziale, di risposte diagnostiche e terapeutiche da parte del paziente nel web, fa spesso precipitare l'interlocutore nella cosiddetta "sindrome di Babele del Web" [11]. Il Network del Secondo Parere propone opzioni diagnostiche adeguate e terapie possibilmente efficaci alleviando questa frustrante situazione. Tale condizione appare più frequente nei pazienti anziani soggetti a comorbidità, in particolare quando ogni Specialista prescrive uno o più rimedi senza alcun dialogo tra i singoli caregivers [12]. Nel momento in cui la complessità dei sintomi richiede una formulazione dedicata, oppure non esiste un prodotto adeguato e commercialmente disponibile, noi, come Network del Secondo Parere, formuliamo prescrizioni galeniche al farmacista; o commissioniamo ad officine di produzione, nel caso di maggiori volumi, la realizzazione dei prodotti, quando verificati efficaci e di uso cronico prolungato. Nel caso della formulazione melatonina-CBD, oggetto di studio, il concetto ispiratore è stato di produrre un composto galenico in grado di indurre: -distensione mentale per alleviare la condizione patologica di dolore, -riduzione del reflusso gastroesofageo e della pollachiuria, sintomi tali da disturbare il sonno, -sincronizzazione corticale elettroencefalografica per ottenere un sonno prolungato di qualità soddisfacente (da 5 a 7 ore). Tale preparazione galenica a base di olio contenente melatonina (1,5 mg) e CBD (2,5 mg), è stata fornita gratuitamente da una società svizzera. Dei 28 casi clinici reclutati inizialmente, 8 pazienti hanno abbandonato lo studio per

mancanza di conformità o per mancanza di feedback nel follow-up. Il campione finale considerato è di 20 soggetti adulti (14 donne e 6 uomini) che presentano ansia e/o disturbi del sonno. L'età media dei casi con ansia e disturbi del sonno è di 67 anni (range = 43-96 anni). Alcuni pazienti (n = 3) accusano dolori fisici o altri disturbi somatici che possono interferire con la qualità del sonno. La metà dei pazienti soffre di disturbi cognitivi e ansia. La qualità del sonno e i livelli di ansia sono stati monitorati all'inizio del trattamento e dopo tre mesi, tramite visite mensili, ed utilizzando un questionario PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index), sono stati rilevati i disturbi legati alla qualità del sonno. I livelli di ansia sono stati osservati ogni mese servendoci del questionario HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale). Entrambe le scale non risultano ad oggi essere brevettate. L'HAM-A è stata una delle prime scale di valutazione sviluppata per misurare la gravità dei sintomi di ansia, ed oggi è ancora ampiamente usata sia in ambito clinico che di ricerca. La scala è composta da 14 punti, ognuno dei quali definito da una serie di sintomi, misure tanto di ansia psichica (agitazione mentale e stress psicologico) quanto di ansia somatica (disturbi fisici legati all'ansia). Ogni elemento è segnato su una scala da 0 (non presente) a 4 (grave), con un intervallo di punteggio totale di 0-56, dove < 17 indica lieve entità, 18-24 da lieve a moderata e 25-30 da moderata a grave. Il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) è stato elaborato allo scopo di fornire una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno attraverso un'indagine del suo andamento nell'ultimo mese, consiste di 19 items compilati dal paziente in auto-somministrazione. Ogni item va da 0 a 3 e fornisce un punteggio globale che va da 0 a 21. I punteggi più elevati indicano una maggiore compromissione della qualità del sonno.

Un punteggio del PSQI globale superiore a cinque indica la presenza di disturbi del sonno. Nella seguente tabella sono riportati i pazienti di entrambi i sessi ed il loro relativo uso di farmaci (**Tabella 2**):

**Tabella 2. Campione di pazienti sottoposti a trattamento, sintomi e precedenti farmaci ipnotici usati**

PAZ.	SESSO	ETA'	SINTOMI	FARMACO
C.A.	donna	96 aa	Dolore cronico da artrite	Diazepam
T.F.	donna	55 aa	Ansia, dolore alla spalla	Lorazepam
P.E.	donna	48 aa	Depressione	Flunitrazepam
C.P.	uomo	67 aa	Dolore cronico e frequente minzione	Zolpidem
P. P.	donna	80 aa	Spondilartrite, BPCO e minzione frequente	Melatonin, Diazepam
V. A.	donna	86 aa	Demenza precoce e stato di agitazione	Flunitrazepam
S. O.	donna	87 aa	Perdita di memoria e stato di agitazione	Melatonin
P. I.	uomo	82 aa	Recidiva e dolore da cancro	Oxycodone + Tramadol
C. A.	uomo	61 aa	Dolore cronico derivante da artrosi	Seroxat + Diazepam
M. P.	uomo	45 aa	Disturbo dell'ATM, trisma, bruxismo	Diazepam
S. R.	donna	82 aa	Dolore colico, bruciore di stomaco e reflusso	Melatonin
D. L.	donna	89 aa	Artrite, eccitabilità notturna, ipertensione	Trazodone
D. G.	donna	68 aa	Ansia, decadimento cognitivo, tachicardia	Chlorazepam
A. A.	uomo	62 aa	Cancro prostata, ansia, frequenza urinaria	Nitrazepam
B. E.	donna	47 aa	Sciatica lombare	Pregabalin
D. N.	uomo	43 aa	Vescica neurologica, dolore lombare	Thioridazine
D. N.	donna	69 aa	Osteoporosi, ansia, artrite, minzione frequente	Clorpromazina
G. S.	donna	58 aa	Sindrome delle gambe senza riposo	Mirtazapine, Pregabalin
P. R.	donna	62 aa	Stress cronico da malattia infiammatoria intestinale	Mix di Erbe Naturali Sedative (Valeriana, Passiflora)
M.S.	donna	52 aa	Dolore muscolare, fascicolazione, crampi, insonnia dovuta alla sindrome di Charcot-Marie-Tooth	Nessun Farmaco

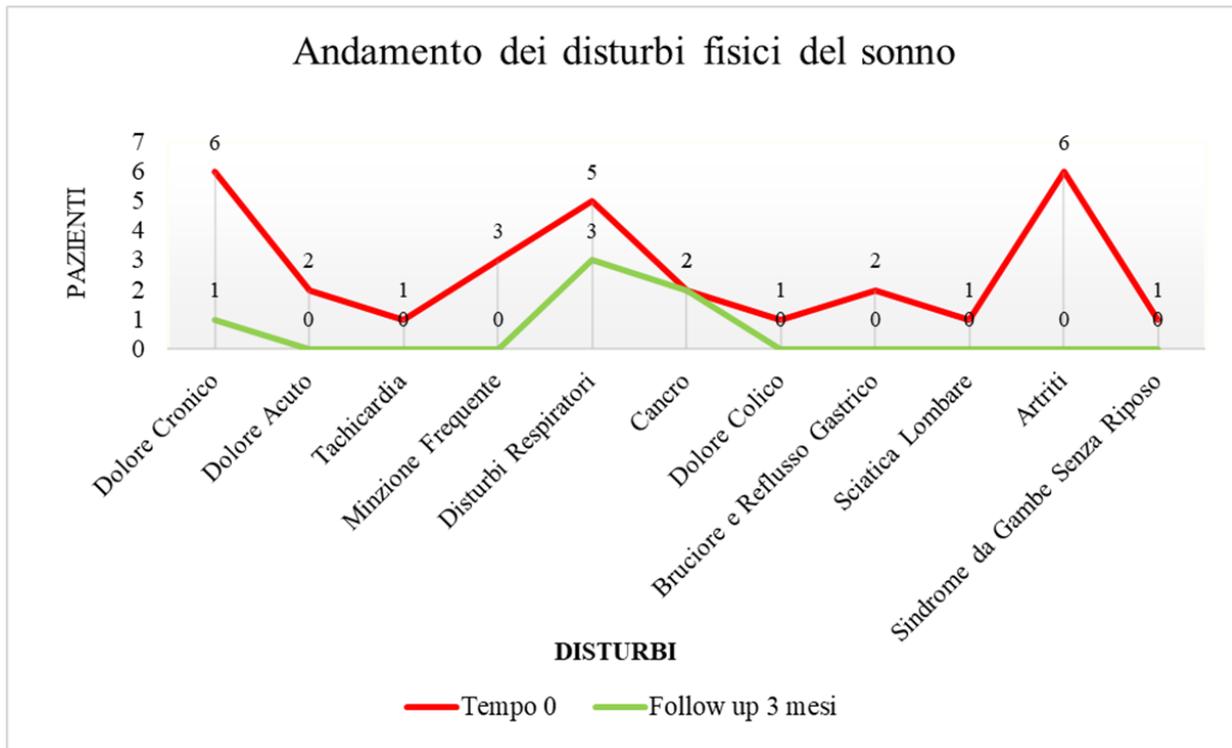
Una settimana prima dell'assunzione della formulazione da noi proposta, è stato chiesto ai pazienti di interrompere la cura farmacologica precedente. Tutti i casi trattati presentavano comorbidità assumendo per lo più farmaci cardiovascolari antiipertensivi o antidiabetici. Il preparato è stato assunto poco prima di dormire. La scala per l'insonnia con 17 items è stata registrata all'inizio dello studio e a tre mesi nel follow-up. I dati sono stati inseriti in un database HQCD da un esperto e analizzati tramite l'R-software, versione 3.1.2 (2015, Vienna, Austria) [13]. I test statistici includevano il test di Mann-Whitney (test U di Mann-Whitney) e il test chi-quadrato (variabili categoriche). È stata riportata una misura di correlazione lineare indicata con r (coefficiente di correlazione di Pearson). Il significato statistico è stato impostato su un valore  $p < 0.05$ .

### 3. RISULTATI

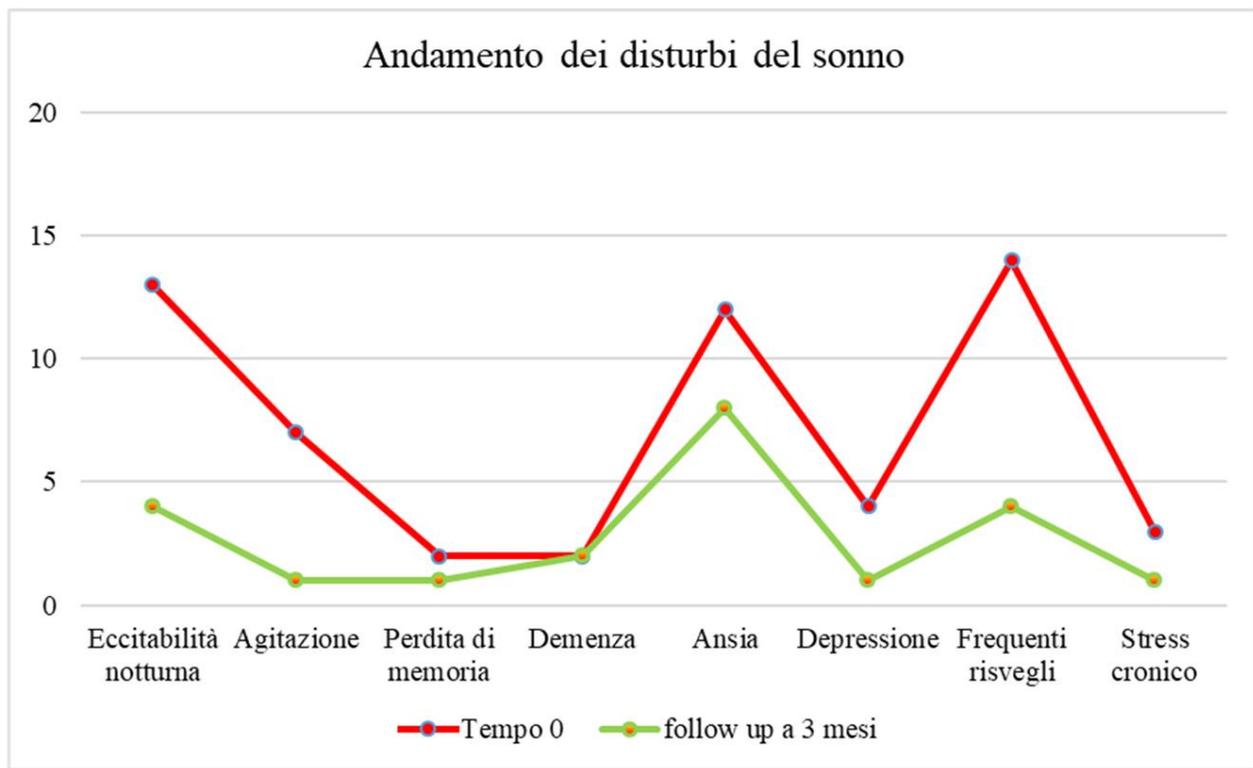
Dopo il trattamento di 3 mesi a base di melatonina (1,5 mg) e CBD (2,5 mg), il campione considerato ha manifestato un quadro sintomatologico migliorato asserendo di avere avuto effetti terapeutici positivi sui sintomi e sulla qualità del sonno. I principali endpoint di efficacia, valutati dai questionari PSQI e HAM-A, riguardano la riduzione delle alterazioni dell'umore, tra cui ansia, panico, paranoia,

depressione ( $p < 0,03$ ), e dolore ( $p < 0,02$ ). I risultati evidenziano un miglioramento sintomatico del dolore cronico (**Figura 1**) e dei disturbi dell'umore come l'ansia (**Figura 2**). La linea rossa nel grafico rappresenta i disturbi al tempo 0 (senza trattamento), mentre la linea verde mostra i disturbi valutati dopo 3 mesi dal trattamento.

**Figura 1. Andamento dei disturbi del sonno nel periodo di studio di tre mesi**



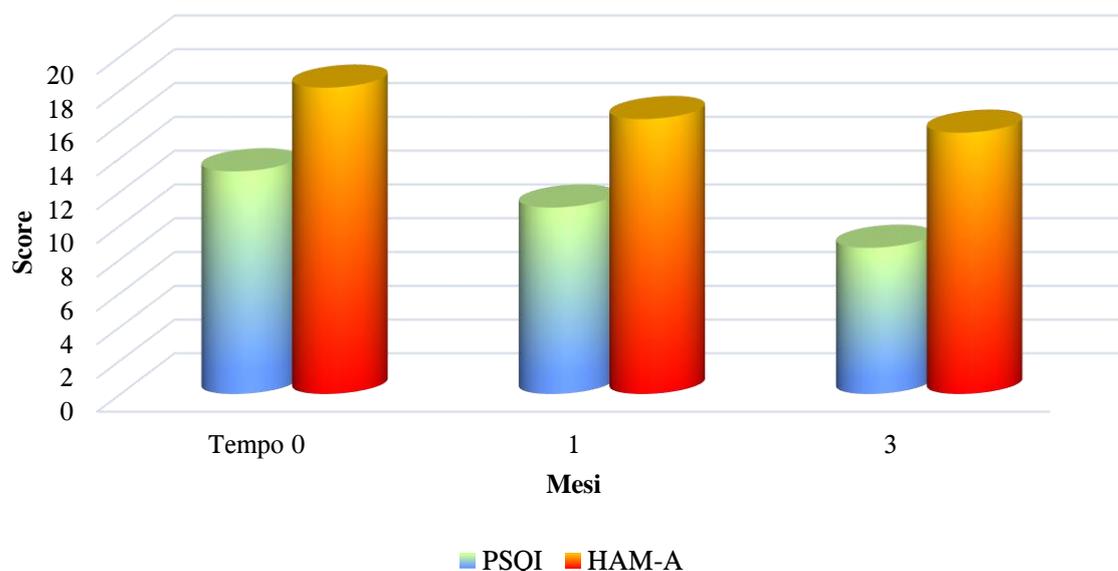
**Figura 2. Andamento dei disturbi emotivi durante il periodo di studio**



Inoltre, sono stati osservati miglioramenti nella qualità del sonno e nell'ansia, messi in evidenza da una notevole riduzione dei valori medi degli indici PSQI e HAM-A (**Figura 3**). Il grafico che segue indica l'andamento del PSQI (colonne blu) e HAM-A (colonne arancioni), valutati all'inizio dello studio, dopo un mese e dopo tre mesi dal trattamento.

**Figura 3. Andamento dei valori di PSQI e HAM-A:** Dati relativi all'inizio dello studio, dopo un mese e dopo tre mesi dal trattamento.

## Andamento di PSQI e HAM-A durante lo studio



## 4. DISCUSSIONE

I contributi scientifici, intesi a fornire un razionale dell'uso integrato tra cannabis e melatonina, sono pochissimi o assenti. Ulteriori studi, su più ampie casistiche, confrontando il crossing-over con la contemporanea somministrazione integrata dei due principi attivi, declinerà al meglio i vantaggi di tale approccio terapeutico rivelatosi ad oggi efficace e privo di effetti collaterali. Nello studio di Algabonsi et al. [1] sono riportati gli effetti antagonisti tra melatonina e CBD nel liquido seminale di ratto, il cui apparato genitale, quando esposto alla cannabis, determina una condizione di oligospermia parzialmente neutralizzata dall'apporto di melatonina grazie alla sua forte attività antiossidante. Non ci sono evidenze scientifiche rilevanti che dimostrano un effetto negativo nel trattamento combinato melatonina-CBD in caso di insonnia, perché il trattamento a lungo termine dei disturbi del sonno richiede molto spesso un ricambio periodico di prescrizione di farmaci a causa della possibile dipendenza da farmaci ipnotici (generalmente benzodiazepine o antidepressivi) o dalla comparsa di effetti collaterali indesiderati. La qualità del sonno incide profondamente sul rendimento delle normali attività quotidiane ed i risultati confermano un miglioramento in tutti i pazienti reclutati risultando soddisfatti anche dopo la fine della sperimentazione. Il nostro studio ha evidenziato una parziale o totale remissione dei sintomi in termini di: -Dolore cronico recidivante notturno a causa della posizione del corpo, pressione su articolazioni e ossa, -Movimenti involontari disturbanti il sonno, -Minzione frequente dovuta ad ingrossamento della prostata o prostatite, -Sindrome della vescica iperattiva (OAB), instabilità detrusoriale, -Ansia determinata da terrori notturni, -Contrazioni

muscolari involontarie di braccia e gambe, -Borborigmi, reflusso, gonfiore, con o senza malattie infiammatorie intestinali (IBD). Tutti i pazienti hanno ripristinato la loro energia determinata da un miglioramento delle loro performances quotidiane già dalla mattina dopo l'assunzione del preparato galenico.

## 5. CONCLUSIONI

In conclusione, composti naturali a base di CBD (2,5 mg) e melatonina (1,5 mg), rivolti ad ottimizzare il riposo notturno o ad alleviare disturbi muscolo-scheletrici, urogenitali, addominali, i quali incidono negativamente sul riposo, risultano in grado di competere con i classici farmaci sintetici ipnotici per forme agripniche medio moderate e turbe del sonno. La marcata attività antiossidante, ascrivibile alla melatonina, offre un ulteriore vantaggio nei confronti della rete cerebrale, ripristinando le funzioni dell'orologio biologico; il CBD, riduce la percezione del dolore cronico, aiuta nel rilassamento neuromuscolare, allevia l'ansia determinando una sensazione di benessere durante e dopo il riposo.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Alagboni, I.A. and L.A. Olayaki, *Melatonin attenuates Delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced reduction in rat sperm motility and kinematics in-vitro*. *Reprod Toxicol*, 2018. 77: p. 62-69.
2. Shi, Y., et al., *Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence*. *Current neuropharmacology*, 2014. 12(3): p. 289-302.
3. Schluttenhofer C, Yuan L. *Challenges towards revitalizing hemp: A multifaceted crop*. *Trends Plant Sci*. 2017 Nov;22(11):917–29.
4. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. *Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules*. *Front Plant Sci*. 2016 Feb 4;7:19.
5. Carlini EA, Cunha JM. *Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol*. *J Clin Pharmacol*. 1981 Aug-Sep;21(S1):417S-427S.
6. Shannon, S., et al., *Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series*. *The Permanente journal*, 2019. 23: p. 18-041.
7. Alagboni, I.A., L.A. Olayaki, and T.M. Salman, *Melatonin and vitamin C exacerbate Cannabis sativa-induced testicular damage when administered separately but ameliorate it when combined in rats*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016. 27(3): p. 277-87.
8. Cajochen C1, Kräuchi K, Wirz-Justice A. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. *J Neuroendocrinol*. 2003 Apr;15(4):432-7
9. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. *The “Second Opinion Medical Network”*. *Int J Pathol Clin Res* 2017; 3: 1–7. 41.
10. Di Cerbo A, Palmieri B. *The economic impact of second opinion in pathology*. *Saudi Med J* 2012; 33: 1051–1052.
11. Palmieri B et al. *Second opinion clinic: is the Web Babel Syndrome treatable?* *Clin Ter* 2011; 162: 575– 583.

12. Palmieri B, Iannitti T. *The Web Babel syndrome*. Patient Educ Couns 2011; 85: 331–333.
13. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2015.