

ALIMENTAZIONE RAGIONATA

E COMPONENTI NUTRITIVI

Melatonina e sonno

* *Iacopo Bertini*

È una sostanza ampiamente utilizzata, come integratore, per indurre e favorire il sonno. È così efficace? Vediamo cosa possiamo aspettarci.

La melatonina è un ormone prodotto dalla ghiandola pineale (una ghiandola endocrina situata nel cervello, denominata anche epifisi) che svolge un ruolo essenziale nella fisiologia del sonno, nella regolazione del ciclo sonno-veglia e, in generale, del ritmo circadiano. L'utilizzo della melatonina, sotto forma di integratore, è molto aumentato negli ultimi anni sia negli adulti che nei ragazzi. Negli Stati Uniti si stima che il 2% circa degli adulti e il 6% dei bambini la assumano almeno una volta al mese (Givler et al., 2023). Viene utilizzata principalmente per trattare l'insonnia e altre disturbi legati al sonno, ma viene anche impiegata in altre patologie e condizioni (disordini dello spettro autistico, leggeri deficit cognitivi, malattia di Alzheimer ecc.).

Funzioni e attività

La melatonina è un ormone coinvolto in molti processi metabolici, che esercita le sue attività con meccanismi di diverso tipo (endocrini, autocrini e paracrini), agendo sia direttamente sia mediante l'interazione con recettori specifici. Questi ultimi presentano una considerevole variabilità, tra le diverse specie viventi, sia in termini di densità che di localizzazione, ma sono ampiamente distribuiti in tutti gli organi e i tessuti.

Inizialmente, si pensò che la melatonina fosse implicata nel processo della fotosintesi e nei processi di detossificazione dei radicali liberi (Tan et al., 2015). Tuttavia, studi più approfonditi hanno messo in luce che questa molecola, presente in moltissime specie animali e vegetali, ha effetti pleiotropici, che riguardano non solo la resistenza a diversi tipi di stress biotici (effetti antifungini, antivirali e antibatterici) e abiotici (metalli pesanti, radiazioni, salinità, temperature elevate e molto basse ecc.) ma anche la crescita e la

germinazione dei semi, la regolazione dei ritmi biologici e la riduzione degli stati infiammatori, il controllo della chiusura degli stomi delle foglie delle piante ecc.

Chimica e sintesi

Dal punto di vista chimico, la melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) è una indolamina, sintetizzata e secreta principalmente dalla ghiandola pineale, attraverso l'idrossilazione dell'aminoacido essenziale triptofano; la decarbossilazione del 5-idrossitriptofano porta alla formazione della serotonina (5-idrossitriptamina), da cui poi deriva, per acetilazione, la N-acetil-serotonina; da quest'ultima, per un processo di metilazione, origina la melatonina (Ahmad et al., 2023). La ghiandola pineale è il principale sito di sintesi e secrezione della melatonina, ma può essere prodotta, in piccole quantità, anche in altri organi e tessuti (retina, tratto gastrointestinale, linfociti ecc.).

Metabolismo

Nelle specie viventi, la produzione e la secrezione di melatonina segue un ritmo circadiano: nell'uomo, la sua concentrazione comincia ad aumentare circa 1-2 ore prima di andare a letto, rimane elevata durante il riposo notturno, con un picco intorno alle ore 3-4, e diminuisce approssimativamente un'ora prima del risveglio (Tordjman et al., 2017), rimanendo bassa durante le ore di luce.

La produzione di melatonina da parte dell'organismo diminuisce con l'aumentare dell'età e questa minor produzione può contribuire al problema dell'insonnia e del risveglio precoce, come si osserva spesso negli anziani. La produzione di melatonina ha un andamento stagionale, con periodi di produzione più brevi in estate e più prolungati in inverno. La presenza di una fonte di luce durante la notte può interferire

Coltivazioni di banana. La banana è uno dei frutti che offre il miglior apporto di melatonina

Foto di MW

con la produzione della melatonina, causando così disturbi del sonno. L'intensità luminosa è il principale fattore che regola la secrezione di questo ormone: quando la luce colpisce la retina, infatti, si arresta la produzione di melatonina grazie ad una serie di segnali concatenati e successivi, che partono dai fotorecettori presenti nella retina, passano dal nucleo soprachiasmatico e terminano nella ghiandola pineale. All'imbrunire, il nucleo soprachiasmatico manda segnali eccitatori alla ghiandola pineale che comincia a secernere la melatonina (Reiter, 1993).

La somministrazione per via orale della melatonina esogena si riflette in un picco plasmatico dopo circa un'ora. La biodisponibilità della melatonina orale varia dal 10% al 56%, con una media del 33% (Tordjman et al., 2017): la variabilità è dovuta al tipo e alla modalità di somministrazione e allo specifico metabolismo della persona che la assume.

Effetti sull'organismo

Complessivamente, dalla letteratura scientifica emerge, in maniera consistente, che sembra esserci un legame tra cicli sonno-veglia alterati e una anormale secrezione di melatonina (Cardinali et al., 2022). L'uso della melatonina nei bambini/adolescenti e negli adulti con disturbi del sonno e di salute mentale è supportata dagli studi attualmente disponibili (Marupuru et al., 2022) e da diversi comitati di esperti (Bruni et al., 2015; Palagini et al., 2020).

In linea generale, la melatonina sembra svolgere un ruolo positivo nell'accorciare il tempo di addormentamento (da pochi minuti a circa 30 minuti secondo i diversi studi e le differenti condizioni di impiego) e nell'aumentare il tempo di sonno totale. Al contrario, non sembra avere effetto sul numero di risvegli notturni. Infine, l'effetto soporifero sembra manifestarsi maggiormente in alcune persone rispetto ad altre, per motivi che ancora non si conoscono (Givler et al., 2023).

Dosaggio

Le dosi raccomandate dai diversi Autori variano molto, da molto basse (0.1 mg) ad elevate (più di 20 mg); il dosaggio ottimale per le diverse modalità di somministrazione (vedi par. successivo) non è ben definito, anche se quello più co-

mune è tra 1 – 5 mg. Qualche Autore ha suggerito che un basso dosaggio (1 mg) possa essere efficace al pari di dosi più elevate (Givler et al., 2023).

Bruni et al. (2015) suggeriscono la somministrazione di melatonina, come induttore del sonno, ad un dosaggio di 1-3 mg, da assumere 30 minuti prima di andare a letto; nel caso in cui non ci sia un effetto migliorativo, si suggerisce di aumentare la dose fino a 5 mg/notte. Come cronobiotico, invece, si suggerisce la somministrazione di 0.2-0.5 mg di melatonina 2-3 ore prima dell'inizio della secrezione fisiologica della molecola (dim light melatonin onset, DLMO, un marker riconosciuto che definisce il ritmo circadiano), ed eventualmente aumentare gradualmente il dosaggio fino a raggiungere un effetto migliorativo.

Più recentemente, Geoffroy et al. (2019) hanno fornito una serie di raccomandazioni sull'uso della melatonina negli adulti, sottolineando la necessità di raccomandazioni specifiche che tengano conto di (eventuali) specifici disturbi mentali.

Salanitro et al. (2022) hanno messo in evidenza come ci sia una mancanza di "consistenza" tra gli studi clinici randomizzati (RCT) per quanto riguarda il dosaggio impiegato: in particolare, in alcuni studi è stata impiegata una dose inizialmente bassa di melatonina che poi è stata incrementata nel corso dello studio mentre altre sperimentazioni hanno utilizzato un dosaggio costante per tutto il tempo dello studio. Inoltre, nel caso di utilizzo di un dosaggio costante, la quantità di melatonina somministrata, spesso, è stata diversa. Pochi studi su bambini/adolescenti hanno somministrato una quantità di melatonina in base al peso corporeo dei partecipanti allo studio. Un altro fattore variabile tra i diversi studi è stato il momento della somministrazione: in linea generale, comunque, la somministrazione è avvenuta tra una e due ore prima di andare a letto. La durata più frequente dei diversi RCT è stata di quattro settimane.

Modalità di somministrazione

La melatonina è disponibile in diverse formulazioni, sia a rilascio immediato che prolungato, sotto forma di compresse, liquida, spray intranasale, transdermica e sublinguale. Un altro importante quesito della ricerca è l'eventuale differente effi-

cazia tra la melatonina a rilascio immediato e quella a rilascio prolungato nel tempo. Anche se la melatonina a rilascio prolungato sembra migliorare la continuità del sonno, su questo punto sarà necessario svolgere, in futuro, studi più approfonditi (Salanitro et al., 2022).

Sicurezza d'uso ed effetti collaterali

Gli effetti collaterali registrati nei diversi RCT sono più che altro episodi di mal di testa, emicrania, senso di stanchezza e vertigini: in ogni caso, comunque, effetti leggeri, che sono stati registrati spesso anche nei gruppi di controllo che hanno assunto il placebo. C'è da dire a questo proposito che gli studi che abbiano valutato in maniera accurata, con un protocollo ben definito, gli effetti collaterali, sono abbastanza scarsi (Salanitro et al., 2022). Ad ogni modo, la melatonina, assunta a dosaggi medio-bassi (inferiori a 5 mg), per periodi fino a 3 mesi sembra sicura e ben tollerata; sembra avere una scarsa tossicità generale anche per periodi più lunghi, seppur non ci siano tanti studi a lungo termine in proposito (Andersen et al., 2016).

Poiché la melatonina può causare sonnolenza durante il giorno, è consigliabile non guidare e non usare macchinari entro cinque ore dall'assunzione della compressa.

A differenza di molti farmaci utilizzati per l'insonnia, si ritiene abbastanza improbabile che una persona possa diventare dipendente dalla melatonina, oppure non rispondere più alla somministrazione di compresse, per un processo di assuefazione: tutto ciò, almeno per dosaggi medio-bassi, è più studiato.

Qualità dei prodotti in commercio

In uno studio su 31 prodotti in commercio, è stata riscontrata un'estrema variabilità sia nel contenuto effettivo (da -83% a +478% rispetto a quanto dichiarato in etichetta) sia tra lotto e lotto dello stesso prodotto (Erland & Saxena, 2017): è quindi opportuno assumere prodotti che diano garanzia di qualità.

La melatonina negli alimenti (fitomelatonina)

La melatonina è praticamente ubiquitaria in natura, essendo presente in moltissimi prodotti alimentari, soprattutto vegetali (per questo denominata "fitomelatonina"): si trova in diverse parti della pianta (foglie, semi e frutti) o nei prodotti trasformati derivanti da materiale vegetale. La concentrazione è

estremamente variabile e in genere non abbondante, da pochi picogrammi fino a microgrammi (Salehi et al., 2019), probabilmente non in grado di giocare, da sola, un ruolo significativo nei confronti della salute umana.

La ricerca degli effetti sulla salute umana della melatonina di origine dietetica è scarsa, probabilmente anche per alcune difficoltà che si incontrano nelle ricerche sperimentali, tra cui l'estrema variabilità nel contenuto di melatonina negli alimenti (dovuta a diversi fattori: tipo di cultivar, condizioni di crescita, germinazione, lavorazione ecc.) e alla concomitante, e confondente, assunzione dietetica di triptofano da cui può derivare la melatonina (Minich et al., 2022).

Conclusioni

A. La melatonina è ampiamente utilizzata, in tutto il mondo, sia negli adulti che nei bambini/ragazzi, principalmente per il trattamento dell'insonnia e di altri disturbi del sonno, ma anche in tante altre condizioni, come i disturbi dello spettro autistico, leggeri deficit cognitivi, malattia di Alzheimer.

B. L'efficacia della melatonina nel favorire il sonno è sufficientemente dimostrata, seppur di non grande entità.

C. Non è stato ancora definito un dosaggio ottimale, seppur la maggior parte degli studi abbiano valutato una dose di 1-5 mg/notte.

D. Gli effetti indesiderati/collaterali dovuti alla sua assunzione non sono frequenti e in genere leggeri (almeno per dosaggi medio-bassi), risolvibili sospendendone l'assunzione.

E. Per l'eventuale somministrazione nei bambini è sempre opportuno consultare il pediatra.

F. Infine, pur sembrando una sostanza potenzialmente utile anche in gravidanza e durante l'allattamento, al momento, per la mancanza di un sufficiente numero di studi clinici rigorosi, è prematuro consigliarla in queste condizioni fisiologiche (Verteramo et al., 2022).

*** Biologo Nutrizionista, Erborista
Vicepresidente Associazione Italiana Nutrizionisti**

Bibliografia e sitografia

- Ahmad SB, Ali A, Bilal M, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Feb 8:1-22.
- Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, et al. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig.* 2016 Mar;36(3):169-75.

Juglans regia.
Le noci contengono buone quantità di melatonina

Foto di Wikimediaimages

Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Mar;19(2):122-33.

Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's Benefits and Risks as a Therapy for Sleep Disturbances in the Elderly: Current Insights. *Nat Sci Sleep.* 2022 Oct 14;14:1843-1855.

Erland LA, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med.* 2017 Feb 15;13(2):275-281.

Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Lopez R, Schroder CM; membres du consensus Mélatonine SFRMS. The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS). *Encephale.* 2019 Nov;45(5):413-423.

Givler D, Givler A, Luther PM, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International.* 2023; 15(1):518-533.

Marupuru S, Arku D, Campbell AM, et al. Use of Melatonin and/on Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(17):5138.

Minich DM, Henning M, Darley C, et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements.

Nutrients. 2022; 14(19):3934.

Palagini L, Manni R, Aguglia E, et al. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry.* 2020 Jun 26;11:558.

Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993 Aug 15;49(8):654-64.

Salanitro M, Wrigley T, Ghabra H, et al. Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Aug;139:104723.

Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells.* 2019 Jul 5;8(7):681.

Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, et al. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015 Oct 16;20(10):18886-906.

Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):434-443.

Verteramo R, Pierdomenico M, Greco P, Milano C. The Role of Melatonin in Pregnancy and the Health Benefits for the Newborn. *Biomedicines.* 2022; 10(12):3252.

UNA BUONA NOTTE.



Dormire bene ogni notte rinnova le energie psicofisiche dell'organismo e armonizza i ritmi del sonno e della veglia. Fitomedical propone Armonight^{OMESTAT}, con Melatonina, Relissa[®] - Melissa fitosomiale ad alta concentrazione - e pregiati estratti di Giuggiolo ed Escolzia. Melatonina contribuisce a ridurre i tempi di addormentamento, Melissa e Giuggiolo favoriscono il rilassamento, Escolzia migliora la qualità del sonno.



www.fitomedical.com - info@fitomedical.com

Relissa[®] è un marchio di INDENA SPA, Italia



FITOMEDICAL
star bene è naturale