

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

## MELATONINA, MITO O REALTÀ?

La melatonina è un composto indolico, prodotto dalla ghiandola pineale, (epifisi cerebri) ma la sua sintesi può avvenire anche in altri organi quali la retina, i plessi coroidei e l'intestino. Non è nota la funzione della quota extrapineale, poiché la epifisectomia sopprime comunque il ritmo nicotemerale della sua produzione. La melatonina presente nell'organismo, può essere, in parte, anche di origine alimentare, essendo contenuta in alcuni cibi come il latte, l'avena, il riso, l'orzo, il mais, le banane. I suoi effetti sono ancora, in gran parte, sconosciuti. La melatonina riveste un ruolo, sicuramente importante, in alcune funzioni organiche essenziali come la regolazione del ritmo sonno-veglia, della temperatura corporea, della maturazione sessuale e della riproduzione. Si è ipotizzata inoltre una competenza di tipo immunologico in corso di malattie neoplastiche, delle quali potrebbe influenzarne l'evoluzione esercitando un effetto oncostatico.

La melatonina è prodotta secondo un ritmo circadiano caratterizzato da livelli molto bassi durante il giorno e da un incremento significativo tra le ore tre e le ore cinque della notte. A questo picco fa seguito un decremento dei livelli che raggiungono il loro minimo intorno alle ore otto - nove del mattino. Esistono stretti rapporti tra retina, ipotalamo e ghiandola pineale; quest'ultima funziona come trasduttore neuroendocrino capace di convertire un'afferenza nervosa in un segnale chimico-ormonale. L'epifisi, innervata da fibre simpatiche post gangliari cervicali, è collegata infatti al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e, attraverso questo, alla retina. Gli impulsi, derivanti dalla percezione della luce, raggiungono il midollo spinale ed il nucleo sopra-chiasmatico e regolano il ritmo di produzione della melatonina. La noradrenalina rappresenta il principale neurotrasmettitore implicato nella sintesi di melatonina ma altri trasmettitori, come GABA, VIP, Sostanza P e Serotonina, svolgono un'azione non ancora chiaramente definita. Esistono delle variazioni ritmiche stagionali dei livelli secretori di melatonina, essendo stati segnalati valori massimi negli uomini anziani in gennaio-marzo ed in giugno nei maschi giovani. Le donne presentano indici leggermente superiori rispetto ai maschi, senza che se ne conosca il motivo.

Oltre al ciclo luce-buio, altri fattori sembrano essere implicati nel controllo della secrezione circadiana di melatonina. Lo studio di una rara condizione patologica come "l'insonnia fatale familiare", caratterizzata da una progressiva riduzione fino alla scomparsa del sonno fisiologico, ha fornito utili elementi al riguardo. In tale malattia il picco notturno della melatonina si riduce, fino a scomparire, e sono state identificate alterazioni degenerative selettive dei nuclei talamici dorso-laterali ed anteriori con persistente alterazione simpatica secondaria. L'attività secretoria può essere influenzata negativamente anche dall'esposizione acuta o cronica a campi magnetici a frequenza elevata, come ad esempio quelli creati dall'utilizzo dei telefoni cellulari. I livelli plasmatici di melatonina si modificano significativamente nelle varie fasi della vita, aumentando dalla nascita all'adolescenza, riducendosi nell'età prepuberale e raggiungendo i valori propri della fase adulta, per ridursi drasticamente in età senile. Peraltro, il ritmo circadiano della melatonina conserva nell'anziano significatività statistica, nonostante il sensibile appiattimento del profilo plasmatico, soprattutto in rapporto alla riduzione dei livelli notturni. Tali modificazioni sono da imputare, più che ad alterazioni regressive della ghiandola pineale, ad una diminuzione del numero dei suoi recettori beta adrenergici e specialmente della sensibilità alla noradrenalina.

Nei pazienti affetti da demenza senile sia tipo Alzheimer che multifattoriale, la ritmicità biologica è alterata ma con caratteristiche simili a quelle dell'anziano sano.

Nonostante il dato definito della ridotta produzione di melatonina correlata con l'età ed i numerosi studi condotti, non vi sono elementi probanti per stabilire l'utilità certa della somministrazione di melatonina esogena in età avanzata, al fine di migliorare lo stato di benessere, sia in condizioni normali che patologiche. Sulla base dei dati disponibili alcuni effetti possono essere, tuttavia, definiti con relativa sicurezza:

> Indubbia azione nei disturbi del sonno, in particolare nella sindrome del "Jet Lag", nei lavori svolti a ciclo notturno e nella cecità. L'assunzione di melatonina induce un rapido addormentamento senza modificazioni dell'architettura ipnica.

> Altrettanto certo l'effetto antiossidante, sia diretto sui radicali liberi, sia indiretto attraverso un potenziamento dell'attività perossidasica del glutazione cerebrale. Ciò potrebbe suggerire un possibile ruolo, in associazione con altre sostanze e con l'adozione di uno specifico stile di vita, nel ritardare i processi dell'invecchiamento.

□> Evidente azione sul sistema immunocompetente per la dimostrata esistenza nel timo, nel tessuto linfatico e sui linfociti T-helper di siti di legame specifici, senza peraltro una precisa definizione dei meccanismi intrinseci. Sembra possibile, comunque, uno stimolo sulla produzione di anticorpi IgG, IgM, nonché di IL-2 e IL-4 linfocitarie, per cui alcuni ricercatori ne hanno ipotizzato un utilizzo clinico nell'infezione da HIV.

> Inibizione, in vitro, della crescita di cellule tumorali, ma l'effetto antitumorale e/o di potenziamento dell'azione di farmaci citostatici, non è stato ancora inconfutabilmente dimostrato, data la diversità degli studi condotti e la contraddittorietà delle varie

conclusioni.

Com'è noto, la melatonina viene liberamente venduta senza prescrizione medica e, in molti paesi, si può reperire facilmente anche nei supermercati, come integratore alimentare, senza che vi siano sicure indicazioni circa le dosi, l'orario di assunzione ed i potenziali effetti collaterali. Per tutto quanto emerge da un'attenta lettura della più recente bibliografia, si evidenzia la necessità di una valutazione accorta dei dati sperimentali e l'attuazione di trial ben controllati, prima di proporre l'uso indiscriminato della melatonina, anche solo a scopo preventivo.

#### TABELLA DI SINTESI SULLE MODALITÀ DI IMPIEGO E DOSAGGI DELLA MELATONINA

<b>Azione favorente il sonno</b>	0,2-10 mg	Migliora il sonno senza effetto rimbalzo alla sospensione
<b>Turni di lavoro notturni</b>	1-5 mg	Assumere all'inizio del periodo destinato al sonno
<b>Disturbi da cambiamento del fuso orario (Jet lag)</b>	1-10 mg	Migliorando i ritmi biologici, aiuta ad abituarsi al nuovo ritmo circadiano, assumere subito prima di coricarsi, in base all'ora locale
<b>Antiossidante, azione antinvecchiamento</b>	0,1-3 mg	Assumere prima di coricarsi.
<b>Attività sul sistema immunitario</b>	10-40 mg	Stimola i linfociti T-helper e la produzione di IgG, IgM, IL-2, IL-4
<b>Trattamento antitumorale</b>	40-700 mg	Preliminari risultati su glioblastoma cerebrale e carcinoma della mammella (in associazione a tamoxifene)

Fonti:

1. Anisimov VN "Effects of exogenous melatonin". A Review. *Toxicol Pathol* 2003 Nov-Dec; 31(6): 589-603
2. Mazzoccoli G., et al. "Melatonin in the international literature of the last twenty years". *Recenti Prog. Med.* 2003 Apr; 94 (4): 172