

# La Melatonina nella donna



**ERIK BERSANETTI**  
Responsabile Servizio  
Scientifico Pierpaoli Exelyas

## PREMESSA: RUOLO E FUNZIONI DELLA MELATONINA ENDOGENA

In tutti gli animali, compresi gli esseri umani, la melatonina ha un ruolo importante nella sessualità e nella riproduzione. Diversamente da quanto accade nella nostra specie, dove il concepimento è possibile in ogni stagione dell'anno, la maggior parte degli animali concepisce in un periodo ben determinato (stagione riproduttiva). Solamente durante questo periodo nelle femmine avviene l'ovulazione (ciclo dell'estro) e i maschi producono sperma. Sebbene gli esseri umani non abbiano una precisa stagione riproduttiva, vi sono prove quasi certe della sua esistenza presso i nostri antenati. Studi sull'uomo dimostrano che nelle femmine umane i livelli di melatonina sono ancora soggetti alla ciclicità stagionale. Uno studio ha dimostrato che le donne producono meno melatonina d'estate, quando i giorni sono lunghi, e più melatonina d'inverno, quando le giornate sono corte.

I cicli della melatonina nel latte materno aiutano a consolidare il normale ciclo giorno/notte. I livelli di melatonina continuano a crescere nei bambini fino all'età di 7 anni. Quando i bambini arrivano all'adolescenza la melatonina si diluisce e il suo livello ematico cala. Questa riduzione nei livelli di melatonina segnala all'organismo che è giunto il tempo della pubertà. Molti studi sulla melatonina nella pubertà umana sono di difficile interpretazione alla luce di considerazioni metodologiche e la limitatezza del numero di osservazioni.

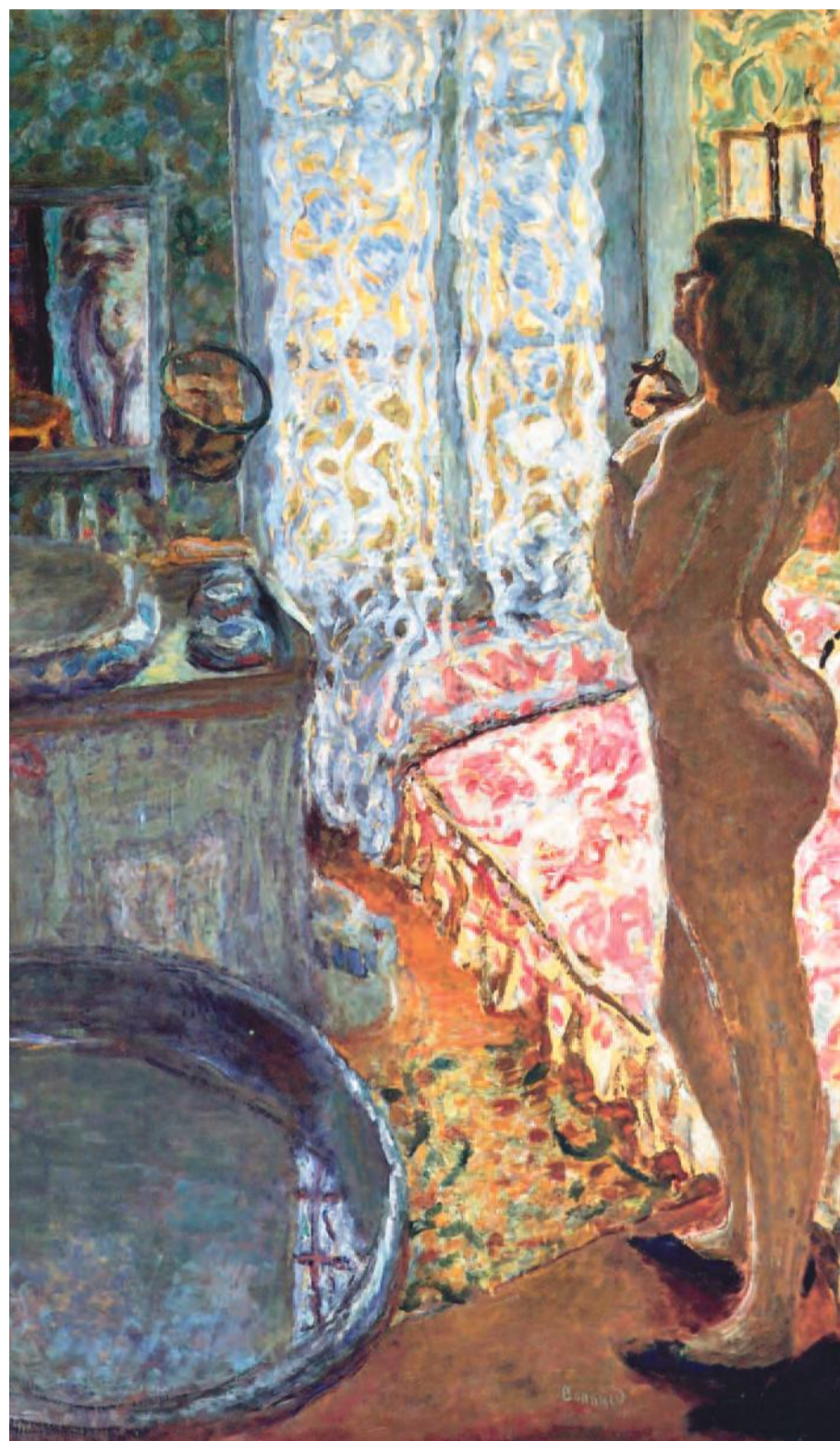
Tuttavia, la possibilità che la ghiandola pineale possa influenzare lo sviluppo sessuale negli esseri umani, è stata proposta per la prima volta alla fine del 1800, quando fu osservata una condizione di pubertà precoce in un ragazzo affetto da un tumore della ghiandola pineale. Il sospetto che la secrezione di melatonina correli più con l'avvento della pubertà che non con l'età anagrafica è sostenuto anche dall'osservazione che, sia nei giovani maschi che nelle femmine, la riduzione dei livelli di melatonina dall'infanzia alla pubertà correla maggiormente con stadi di Tanner che con l'età cronologica.

D'altra parte, il rilascio pulsatile di GnRH e quindi la frequenza di rilascio delle gonadotropine è più alto durante la notte e il picco mensile di secrezione di LH e FSH all'ovulazione si verifica principalmente durante le ultime ore della fase di buio. (Olcese 2020)

Infine va ricordata la possibile interazione con la Kisspeptina il cui ruolo essenziale nella regola-



**I livelli di melatonina continuano a crescere nei bambini fino all'età di 7 anni. Quando i bambini arrivano all'adolescenza la melatonina si diluisce e il suo livello ematico cala. Questa riduzione nei livelli di melatonina segnala all'organismo che è giunto il tempo della pubertà**



zione della pubertà è un dato ben consolidato. La Kisspeptina è infatti un potente regolatore della produzione del GnRH, principale peptide che stimola la secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Nell'encefalo il sistema Kisspeptina è presente all'interno dell'ipotalamo, la più importante area di interconnessione fra il sistema nervoso e il sistema endocrino (Oakley 2009).

## LA MELATONINA IN GRAVIDANZA

Diversi studi hanno dimostrato l'interazione con la membrana delle cellule del miometrio, altri hanno evidenziato gli effetti della melatonina sullo sviluppo follicolare, sull'ovulazione, sulla maturazione delle cellule uovo e sulla funzione del corpo luteo. Non va dimenticato, inoltre, che la melatonina sembra avere un ruolo protettivo sui follicoli ovarici e sugli ovociti stessi grazie ad un effetto antiossidante non tempo-dipendente.

È noto che modifiche al sistema circadiano (ad esempio, dal lavoro a turni) interferisce con i cicli riproduttivi. Molti ormoni riproduttivi femminili subiscono ritmi di 24 ore sia in cicli standard sonno-veglia che in condizioni di routine costanti, indicando che sono sotto un controllo circadiano endogeno. È interessante notare che que-

sti ritmi sono robusti nella fase follicolare iniziale ma non nella fase luteale del ciclo mestruale, che è in gran parte sotto il controllo di elevate secrezioni di progesterone luteale. Tuttavia, mancano dati sul ruolo effettivo della melatonina nell'eziologia di queste interruzioni, nonostante i primi risultati iniziali in un piccolo studio che ha dimostrato un'elevata incidenza di cicli mestruali irregolari nelle lavoratrici notturne i cui livelli di melatonina erano significativamente soppressi. (Olcese 2020)

Le donne in gravidanza che lavorano a turni notturni, rispetto a quelle che lavorano solo di giorno, hanno un rischio maggiore di parto pretermine (PTB), di parto di un bambino in età gestazionale, di sviluppo di preeclampsia (EP) o di ipertensione gestazionale. Una possibile spiegazione di questi risultati potrebbe essere che la ridotta secrezione di melatonina come conseguenza dell'interruzione ripetuta del ritmo circadiano e dell'esposizione alla luce nei lavoratori notturni potrebbe interferire con l'omeostasi ormonale materna e fetale, l'impianto placentare e la crescita fetale (Chitimus 2020).

Durante la gestazione, la richiesta fetale di ossigeno è progressivamente aumentata a causa del consumo metabolico, che dipende dalla vasculo-



Pierre Bonnard  
The sun, 1908  
Museo Belle Arti Belgio,  
Bruxelles



È stata osservata una netta diminuzione (60%) nella secrezione notturna di melatonina nel periodo che va dall'età fertile premenopausale (< 40 anni) alla postmenopausa (> 60 anni). Questo risultato è in accordo e conferma i risultati precedenti sui cambiamenti nella melatonina circolante in funzione dell'età umana

genesi durante il primo trimestre. Durante il primo trimestre la neurogenesi è già attivata ed è fortemente dipendente dall'ossigenazione placentare e da fattori ambientali materni, come lo stile di vita e l'alimentazione.

L'assenza di difese antiossidanti endogene renderebbe il cervello fetale altamente sensibile a qualsiasi disturbo; quindi il cervello fetale è suscettibile ai disturbi della gravidanza. La melatonina ha forti effetti protettivi antiossidanti direttamente e indirettamente attraverso l'attivazione dei suoi recettori. Il cervello fetale è altamente suscettibile alla variazione dell'ossigenazione e allo stress ossidativo che può portare all'interruzione dello sviluppo neuronale. (Sagrillo-Fagundes 2016).

#### LA MELATONINA NEL DISTURBO DISFORICO PREMESTRUALE

Le concentrazioni notturne di melatonina sono risultate diminuite nelle donne con disturbo disforico premenstruale (PMDD), durante la fase luteale rispetto alla fase follicolare. Inoltre il picco ematico della secrezione della melatonina è risultato essere ritardato, la durata è stata ridotta così come l'area sotto la curva, l'ampiezza e i livelli medi. (Parry 1997).

#### LA MELATONINA IN MENOPAUSA

Quasi la metà delle donne in perimenopausa e più della metà in postmenopausa soffre di insonnia. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che l'insonnia nelle donne in perimenopausa è associata a un'alterata secrezione di melatonina nelle 24 ore, caratterizzata da uno spostamento del picco di secrezione dalle ore notturne alle prime ore del mattino, mentre c'è una tendenza alla diminuzione dei livelli di melatonina nelle donne in postmenopausa. (Madaeva 2017 Toffol 2014).

Alcuni ricercatori hanno proposto l'esistenza di un loop a feedback negativo tra estrogeni e melatonina durante il ciclo estrale nel ratto. Altri ricercatori hanno scoperto che l'ovariectomia viene seguita da un aumento della secrezione di melatonina nella pecora. Inoltre la secrezione notturna di melatonina nelle donne con amenorrea secondaria è aumentata in funzione della gravità della disfunzione ipotalamo-ipofisi-gonadica. Altri dati suggeriscono che la secrezione transitoria di melatonina notturna elevata durante la menopausa può essere correlata all'esistenza di un ambiente a basso contenuto di estrogeni. (Okatani 2000)

È stata osservata una netta diminuzione (60%) nella secrezione notturna di melatonina nel periodo che va dall'età fertile premenopausale (< 40 anni) alla postmenopausa (> 60 anni). Questo risultato è in accordo e conferma i risultati precedenti sui cambiamenti nella melatonina circolante in funzione dell'età umana. (Vakkuri 1996). È interessante segnalare che sembra esserci, anche, una correlazione tra la riduzione di secrezione di melatonina e l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI). I risultati ottenuti indicano un effetto significativo della carenza di melatonina sul processo di aumento di peso nelle donne in postmenopausa che ne giustificerebbe l'uso nel trattamento di questi disturbi. (Walecka-Kapica 2015).

Durante la transizione menopausale si manifestano tipicamente dei sintomi vasomotori (vampate di calore, sudorazioni notturne, palpitazioni) che causano transitori disturbi del sonno, scomparendo gradualmente nella maggior parte delle donne. Oltre a questi fattori biologici e cronobiologici, anche i fattori socioeconomici, psicosociali e culturali possono svolgere un ruolo di mediazione tra il sonno e la menopausa. I disturbi del sonno aumentano come prevalenza durante la transizione menopausale e costituiscono un fenomeno complesso durante il quale si manifestano le difficoltà del sonno più persistenti e sono associate a forti riduzioni della melatonina e, tra le donne, la menopausa è associata a una più significativa riduzione dei livelli di melatonina, rispetto agli uomini di età analoga.

La donna dalla perimenopausa alla postmenopausa sembra possa subire la somma degli effetti derivanti dal calo di produzione di melatonina endogena e di quelli derivanti, ad esempio, da situazioni biologiche e/o psicologiche che si manifestano con ansia, sindrome delle gambe senza riposo, vampate etc. A rinforzo della considerazione del legame tra l'incidenza dei disturbi del sonno e la riduzione della secrezione di melatonina va considerato che, nelle donne che sono libere da sintomi di disturbo del sonno si osservano riduzioni di melatonina endogena inferiori a quelle che si verificano in quelle che soffrono di depressione, problemi respiratori o fibromialgia (Jehan 2017).

La menopausa, nella sua interezza, è caratterizzata da una sintomatologia che include i disturbi del sonno. Esiste anche una correlazione negativa tra i livelli estrogenici e la produzione endogena di melatonina. Sulla base della letteratura disponibile, ci sono prove ragionevoli che vi sia un aumento del rischio di disturbi del sonno tra le donne di mezza età mentre attraversano la transizione naturale della menopausa, al di là degli effetti dell'età, del comportamento sulla salute (p. es., attività fisica, consumo di alcol e uso di tabacco), salute fisica (p. es., numero di condizioni di salute, numero di sintomi di salute), salute psicologica (p. es., sintomi depressivi, sintomi ansiosi) e sintomi vasomotori. (Xu 2014).

Questo potrebbe significare che il calo estrogenico che si osserva durante la transizione menopausale si sommi al calo fisiologico di melatonina che avviene con l'avanzare dell'età. Con queste premesse la donna dalla perimenopausa potrebbe essere un candidato ideale alla terapia con melatonina per i disturbi del sonno.

Coerentemente con i risultati nella popolazione

generale, le alterazioni dei ritmi sonno/veglia sono correlate sia con una maggiore ansia che con la presenza di depressione nelle donne in menopausa. Insieme alla forte diminuzione dei livelli di estrogeni durante la menopausa, anche la graduale riduzione dei livelli di melatonina sembra avere un ruolo nello sviluppo dell'insonnia. Precedenti studi hanno dimostrato che il trattamento con melatonina può migliorare sia i problemi soggettivi del sonno che i disturbi dell'umore nelle donne in postmenopausa con insonnia. Il trattamento con melatonina ha avuto un lieve effetto ipnotico e non ha provocato effetti "hangover" al mattino. (Proserpio 2020)

La melatonina sembra avere potenzialmente anche un ruolo nella percezione dei sintomi del climaterio (Parandavar 2014) riducendone la gravità in modo significativo. Il trattamento è risultato avere una tollerabilità analoga al placebo. Anche su sintomi più soggettivi (sudorazione, vampate di calore, disturbi del sonno irritabilità, affaticamento etc.) ci sono dati confortanti sull'utilità di un trattamento con melatonina (Chojnacki 2018).

In tutti gli studi clinici controllati condotti il profilo di tollerabilità della melatonina non si è mai discostato dal placebo, anche dopo periodi prolungati di trattamento (Chojnacki 2018, Treister Goltzman 2021).

#### BIBLIOGRAFIA

- Olcese JM. *Front. Endocrinol.*, 2020; 11:85
- Oakley AE et al. *Endocrine Reviews*, October 2009; 30(6):713-743
- Chitimus DM et al *Biomolecules*, 2020; 10:1211
- Sagrillo-Fagundes L et al. *Current Pharmaceutical Design*, 2016; 22:000-000
- Parry BL et al *Journal Of Biological Rhythms*, 1997; 12(1):47-64
- Madaeva IM et al. *International Journal of Biomedicine*, 2017; 7(2):126-130
- Toffol E et al *Menopause*, 2014; 21(5):493-500
- Okatani Y et al. *J. Pineal Res.*, 2000; 28:111-118
- Vakkuri O et al *European Journal of Endocrinology*, 1996; 135:188-192
- Walecka-Kapica et al *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16:1030-1042
- Xu Q et al. *Maturitas*; 2014 DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.011
- Proserpio P et al. *Climateric*; 2020 DOI:10.1080/13697137.2020.1799973
- Parandavar N et al. *Iranian J Publ Health*, 2014; 43 (10):1405-1416
- Chojnacki C et al *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2018; 69(2):297-304
- Treister-Goltzman Y et al. *J Pineal Res.* 2021; 71:e12743.