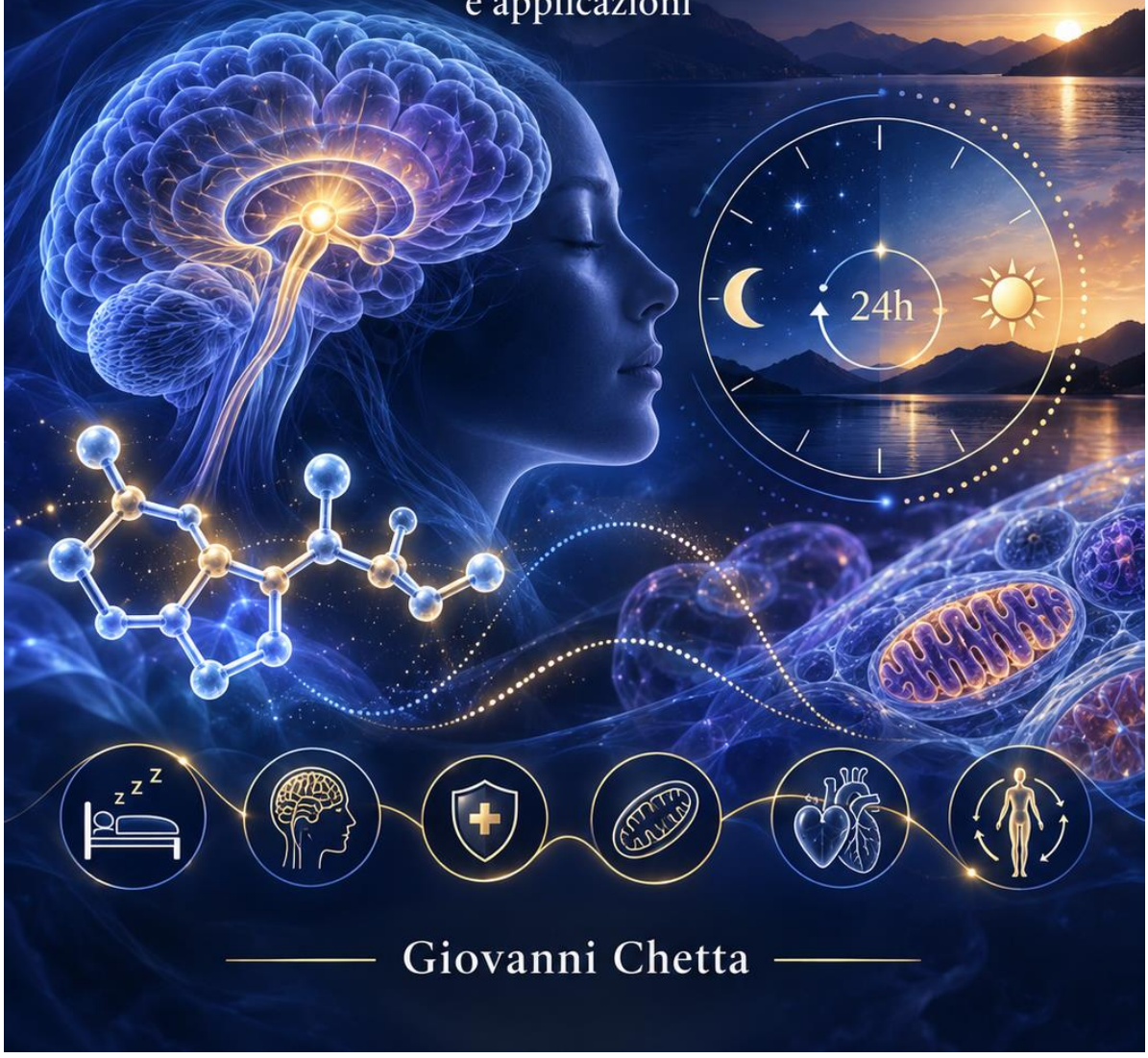
LYL

Love Your Life – *Guide*

MELATONINA

Dalla biochimica alla clinica

Cronobiologia, dosaggio, supplementazione
e applicazioni



Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

MELATONINA

Cronobiologia, biochimica e applicazioni cliniche

Dalla sintesi endogena alla supplementazione: dose, timing, formulazioni, sicurezza e impieghi ad alte dosi

Versione 1.0 – 2026

Dalla fisiologia alla pratica
Struttura chimica, sintesi pineale ed extrapineale, recettori MT1 e MT2
Ritmo circadiano, sonno, temperatura, metabolismo, immunità e mitocondri
Dosi basse, intermedie e alte: obiettivi differenti e rischio di errori di timing
Forme immediate, a rilascio prolungato, sublinguali e altre vie di somministrazione
Tolleranza, assuefazione, feedback endogeno, interazioni e sicurezza
Oncologia e altri impieghi sperimentali: cosa sappiamo e cosa resta incerto

Giovanni Chetta

Sommario

Guida alla lettura....5
PARTE I – IDENTITÀ BIOCHIMICA E PRODUZIONE ENDOGENA....5
1. Che cos'è davvero la melatonina....5
2. Struttura chimica e proprietà molecolari....6
3. Dal triptofano alla melatonina: la via biosintetica....7
4. Pineale, retina, intestino e mitocondri: una sola molecola, più compartimenti....8
5. Luce, nucleo soprachiasmatico e inizio della notte biologica....8
6. Recettori MT1 e MT2 e segnalazione cellulare....9
7. Profilo endogeno, età e variabilità individuale....10
PARTE II – FUNZIONI BIOLOGICHE....10
8. Melatonina, sonno e architettura della notte....10
9. Temperatura corporea, sonnolenza e transizione veglia-sonno....11
10. Azione antiossidante, redox e mitocondri....11
11. Infiammazione e sistema immunitario....11
12. Metabolismo glucidico: il tempo conta quanto la dose....11
13. Sistema cardiovascolare e pressione arteriosa....12
14. Cervello, neuroprotezione e invecchiamento....12
15. Tratto gastrointestinale e melatonina locale....12
PARTE III – FARMACOCINETICA, FORMULAZIONI, DOSE E TIMING....13
16. Farmacocinetica: perché la stessa dose non produce la stessa esposizione....13
17. Rilascio immediato, prolungato, sublinguale e altre formulazioni....13
18. Dose: fisiologica, cronobiotica, ipnotica e farmacologica....14
19. Il mito dei 5 mg: perché non esiste una soglia universale....15
20. Timing e curva di risposta di fase....16
21. Perché una dose alta può peggiorare il sonno....16
22. Jet lag, lavoro a turni e disallineamento circadiano....17
23. Età avanzata e formulazioni prolungate....17
24. Bambini e adolescenti: efficacia non significa banalità....17
PARTE IV – SICUREZZA, TOLLERANZA E INTERAZIONI....18
25. Assuefazione, tolleranza e dipendenza: cosa mostrano i dati umani....18
26. Feedback negativo sulla produzione endogena....18

27. Effetti indesiderati e segnali di dose eccessiva 18
28. Interazioni farmacologiche e condizioni che richiedono cautela 19
29. Qualità del prodotto e variabilità degli integratori 19
PARTE V – ALTE DOSI E APPLICAZIONI SPECIALI 20
30. Alte dosi: cambiano l'obiettivo e cambia la logica 20
31. Melatonina e oncologia: tra studi storici e prove moderne 20
32. Come ragionare sul timing delle alte dosi 21
33. Diabete tipo 2, diabete tipo 1 e metabolismo: potenzialità e limiti 21
34. Neurodegenerazione, dolore, infiammazione sistemica e altri campi di ricerca 21
PARTE VI – DALLA TEORIA ALLA PERSONALIZZAZIONE 23
35. Un algoritmo ragionato: obiettivo → formulazione → dose → timing 23
36. Errori frequenti 24
37. Monitoraggio: quali segnali osservare 24
38. Sintesi pratica – dose e timing non possono essere separati 25
Glossario 25
Bibliografia 26
L'Autore 28

Guida alla lettura

La melatonina viene spesso ridotta alla formula “ormone del sonno”, una definizione utile ma incompleta. La molecola funziona anzitutto come segnale temporale e informa i tessuti sulla fase della giornata; svolge inoltre azioni recettoriali, redox, mitocondriali, immunomodulanti e metaboliche, la cui rilevanza cambia con dose, concentrazione, formulazione e momento di somministrazione.

Il volume distingue quattro piani che nella pratica vengono facilmente sovrapposti: la fisiologia del segnale endogeno, l’effetto cronobiotico delle basse dosi, l’effetto favorente il sonno delle dosi farmacologiche e gli impieghi ad alte o altissime dosi studiati per obiettivi diversi dall’azione ipnotica. La medesima quantità, assunta in momenti diversi, può produrre effetti differenti e talvolta opposti sulla fase circadiana.

Le evidenze cliniche consolidate vengono tenute separate dai risultati preclinici e dalle ipotesi sperimentali. La distinzione assume particolare importanza in oncologia, neuroprotezione, metabolismo e terapia antiossidante, ambiti nei quali il razionale biologico può essere interessante senza che esistano prove cliniche sufficienti per formulare raccomandazioni generali.

Ogni sigla viene esplicitata alla prima occorrenza di ciascun capitolo quando necessario. Il glossario finale raccoglie le principali abbreviazioni e i termini tecnici ed è il riferimento per una consultazione rapida. Le tabelle di sintesi non sostituiscono la valutazione clinica individuale; servono a mettere in evidenza la domanda centrale del volume: non soltanto “quanti milligrammi?” bensì “per quale obiettivo, in quale fase circadiana, con quale formulazione e in quale soggetto?”.

PARTE I – IDENTITÀ BIOCHIMICA E PRODUZIONE ENDOGENA

1. Che cos’è davvero la melatonina

Dal punto di vista chimico la melatonina, 5-metossi-N-acetiltriptamina, è un’indolamina derivata dal triptofano. Nell’uomo la secrezione endocrina ritmica proviene soprattutto dalla ghiandola pineale; la stessa molecola viene però sintetizzata anche in numerosi distretti extrapineali. La produzione pineale svolge una funzione sistemica di segnale temporale, mentre quella locale può agire in modo autocrino o paracrino e non segue necessariamente il ritmo notte-giorno della secrezione endocrina.

Per questo motivo l’espressione “ormone del sonno” risulta riduttiva. La melatonina non spegne il cervello come un interruttore; segnala piuttosto l’ingresso dell’organismo nella propria notte biologica. Il segnale contribuisce alla sincronizzazione del nucleo soprachiasmatico e di numerosi orologi periferici e interagisce con temperatura corporea, assetto endocrino e propensione al sonno. L’effetto sedativo diretto esiste ma resta in genere moderato e dipende dalla fase circadiana.

La molecola attraversa facilmente le membrane biologiche e agisce attraverso vie sia recettoriali sia non recettoriali; questa combinazione spiega l’interesse suscitato in campi molto diversi.

L’ampiezza delle azioni biologiche non equivale però a efficacia clinica universale: un meccanismo plausibile e un beneficio terapeutico dimostrato appartengono a livelli di prova differenti.

2. Struttura chimica e proprietà molecolari

La struttura della melatonina comprende un nucleo indolico derivato dalla serotonina, un gruppo metossi in posizione 5 e un gruppo N-acetile sulla catena laterale. Le dimensioni contenute e il carattere anfifilico ne favoriscono la diffusione attraverso membrane cellulari e compartimenti subcellulari. La molecola si comporta quindi in modo diverso da molti ormoni peptidici, la cui azione dipende quasi interamente dai recettori di membrana.

Il nome 5-metossi-N-acetiltriptamina richiama i due passaggi conclusivi della sintesi: acetilazione della serotonina e successiva metilazione. Il nucleo indolico partecipa anche alla chimica redox. Alcuni metaboliti conservano la capacità di neutralizzare specie reattive e contribuiscono alla cosiddetta “cascata antiossidante”; il peso quantitativo di questo fenomeno varia però tra modelli sperimentali e condizioni fisiologiche.

Caratteristica	Significato biologico
Famiglia chimica	Indolamina derivata dal triptofano e dalla serotonina.
Formula molecolare	C13H16N2O2.
Lipofilia/anfifilia	Favorisce la distribuzione in membrane e compartimenti intracellulari.
Recettori principali	MT1 e MT2, recettori accoppiati a proteina G.
Vie non recettoriali	Interazioni redox e mitocondriali descritte soprattutto in modelli sperimentali.
Emivita	Breve per le formulazioni immediate; la durata apparente aumenta con dose, formulazione e metabolismo individuale.

3. Dal triptofano alla melatonina: la via biosintetica

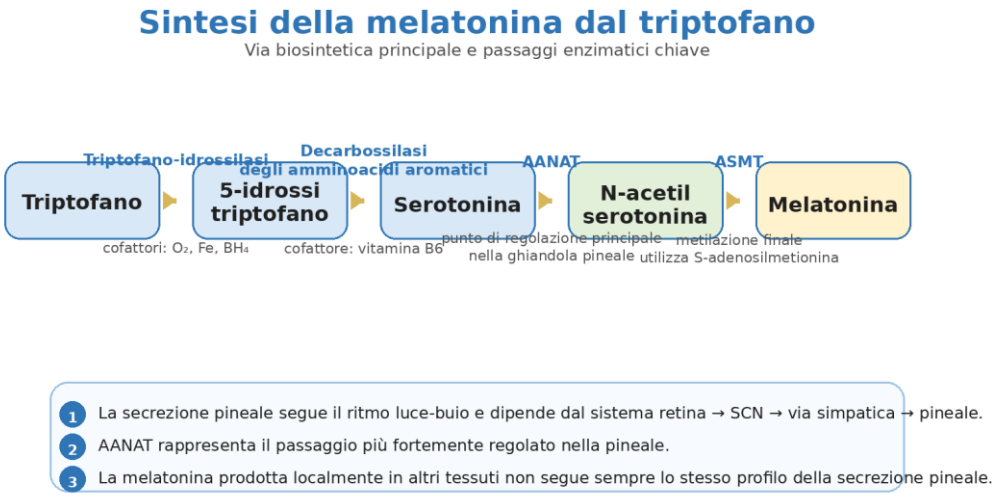


Figura descrittiva – Via biosintetica principale della melatonina a partire dal triptofano, con i passaggi enzimatici più rilevanti.

La via biosintetica parte dal triptofano, che la triptofano-idrossilasi converte in 5-idrossitriptofano; la successiva decarbossilazione genera serotonina. L'arilalchilammina N-acetiltransferasi (AANAT) acetila la serotonina formando N-acetilserotonina. L'acetilserotonina O-metiltransferasi (ASMT) catalizza infine la metilazione che porta alla melatonina.

Nella pineale l'AANAT costituisce uno dei principali punti di regolazione ritmica. Il buio non "entra" direttamente nella ghiandola: l'informazione luminosa raggiunge il nucleo soprachiasmatico attraverso la via retino-ipotalamica e da qui viene trasferita alla pineale lungo una catena autonomica che coinvolge il sistema simpatico. Durante la notte la noradrenalina aumenta i segnali intracellulari che favoriscono la sintesi.

Substrato	Enzima principale	Prodotto	Nota
Triptofano	Triptofano-idrossilasi	5-idrossitriptofano	Passaggio condiviso con la biosintesi serotoninergica.
5-idrossitriptofano	Decarbossilasi degli amminoacidi aromatici	Serotonina	Richiede vitamina B6 come cofattore enzimatico indiretto nella via.
Serotonina	AANAT – arilalchilammina N-acetiltransferasi	N-acetilserotonina	Snodo fortemente regolato nella pineale.
N-acetilserotonina	ASMT – acetilserotonina O-metiltransferasi	Melatonina	Reazione di metilazione che utilizza S-adenosilmetionina.

4. Pineale, retina, intestino e mitocondri: una sola molecola, più compartimenti

La pineale immette nel sangue la quota endocrina ritmica e segnala all'organismo la notte biologica. Enzimi di sintesi e melatonina sono stati identificati anche in retina, tratto gastrointestinale, cellule immunitarie, cute, pancreas, fegato, sistema riproduttivo e altri tessuti. In questi distretti la produzione risponde spesso alle esigenze locali più che al semplice ciclo luce-buio.

La sintesi mitocondriale rappresenta una delle aree di ricerca più interessanti. Numerosi dati sperimentali indicano che i mitocondri possano produrre melatonina e utilizzarla localmente nei sistemi di protezione redox e di regolazione bioenergetica. Questa biologia intracellulare va però distinta dalla concentrazione plasmatica misurata dopo l'assunzione orale: "più melatonina nel sangue" non significa automaticamente "più melatonina utile in ogni mitocondrio".

La distinzione tra quota endocrina e produzione locale chiarisce un apparente paradosso. La pineale rappresenta una sorgente quantitativamente piccola rispetto alla produzione complessiva ipotizzata in alcuni modelli extrapineali; la sua importanza resta tuttavia enorme perché genera un segnale temporale sincronizzato e leggibile dall'intero organismo.

5. Luce, nucleo soprachiasmatico e inizio della notte biologica



Figura descrittiva – Schema essenziale dell'asse luce–retina–SCN–pineale e del rapporto con il DLMO e con la secrezione serale di melatonina.

Il nucleo soprachiasmatico, abbreviato SCN dall'inglese suprachiasmatic nucleus, rappresenta il principale oscillatore circadiano centrale. Le cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili, ricche di melanopsina, trasmettono allo SCN le informazioni sulla luce ambientale. La

luce serale e notturna, soprattutto nelle bande alle quali il sistema melanopsinico è più sensibile, può ritardare o ridurre la secrezione pineale di melatonina.

Il dim light melatonin onset (DLMO) identifica l'aumento serale della melatonina misurato in condizioni di luce tenue ed è uno dei marcatori più utili della fase circadiana. Il DLMO non coincide necessariamente con l'ora scelta per andare a letto. Quando l'obiettivo consiste nello spostare la fase, il timing ideale si riferisce alla fase biologica e non soltanto all'orario segnato dall'orologio.

L'esposizione alla luce del mattino e la riduzione della luce intensa nelle ore serali possono modificare la fase circadiana; per questo motivo vanno spesso considerate insieme alla supplementazione. Una compressa non può compensare automaticamente un ambiente luminoso che continua a inviare al cervello un segnale temporale opposto.

6. Recettori MT1 e MT2 e segnalazione cellulare

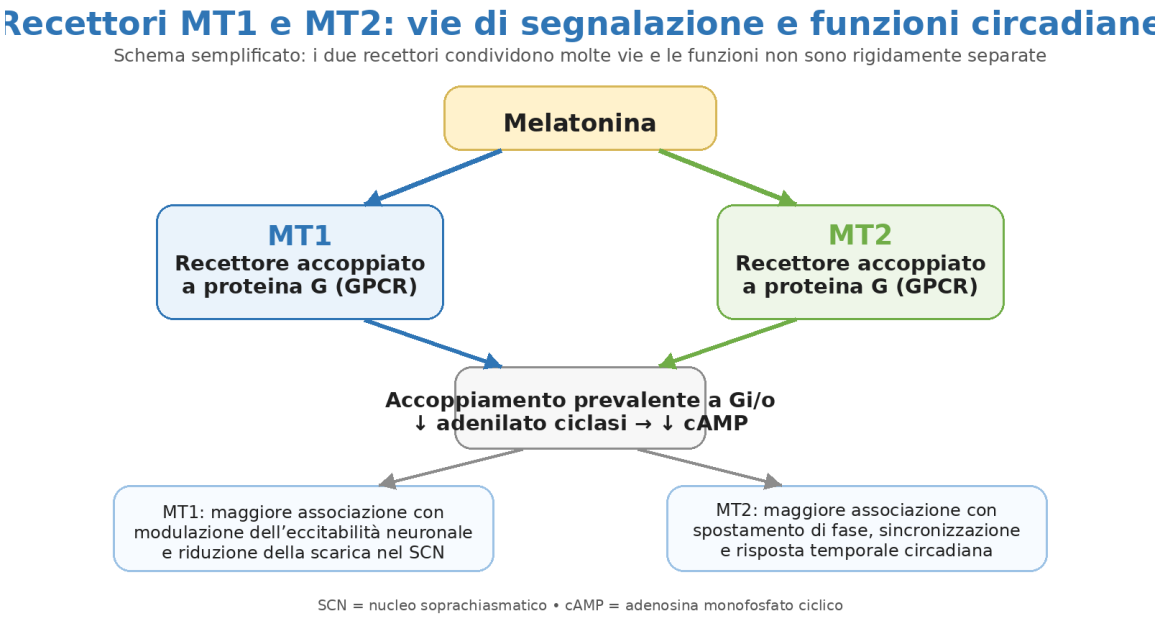


Figura descrittiva – Schema semplificato della segnalazione dei recettori MT1 e MT2. Le funzioni dei due recettori si sovrappongono; la figura evidenzia soltanto le associazioni funzionali prevalenti.

I principali recettori umani della melatonina sono MT1 e MT2, codificati rispettivamente dai geni MTNR1A e MTNR1B. Entrambi appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteina G e possono modulare adenosina monofosfato ciclico, canali ionici e altre vie intracellulari in modo dipendente dal tipo cellulare. Nel sistema circadiano cooperano senza essere perfettamente sovrapponibili; distribuzione e modalità di segnalazione contribuiscono alle differenze di effetto sulla fase, sul sonno e sulle funzioni periferiche.

MT2 ha ricevuto particolare attenzione in ambito metabolico perché alcune varianti di MTNR1B sono associate alla regolazione della secrezione insulinica e al rischio di diabete tipo 2. Il dato non rende la melatonina di per sé "diabetogena" o "antidiabetica"; mostra piuttosto quanto la risposta

dipenda dal contesto genetico e dal rapporto temporale tra segnale melatoninico e assunzione di glucosio.

Oltre ai recettori di membrana sono state proposte interazioni con proteine intracellulari e sistemi redox. Per molte di queste vie l'evidenza nell'uomo rimane meno solida rispetto a quella disponibile per MT1 e MT2; nel volume vengono quindi presentate come meccanismi plausibili, non come spiegazioni cliniche definitive.

7. Profilo endogeno, età e variabilità individuale

In condizioni fisiologiche la concentrazione di melatonina resta bassa durante il giorno, aumenta in serata, raggiunge il massimo nel corso della notte e diminuisce verso il mattino. Fase, ampiezza e durata del profilo variano da individuo a individuo. Stagionalità, esposizione luminosa, farmaci, caffeina, fumo, lavoro notturno e diverse patologie possono modificare ulteriormente il ritmo.

L'invecchiamento non comporta necessariamente una riduzione marcata e uniforme della produzione totale. Le revisioni sistematiche mostrano una forte eterogeneità: in molte persone anziane sane il ritmo resta ben riconoscibile, sebbene il picco notturno possa ridursi e la variabilità interindividuale aumenti. Una parte delle differenze attribuite all'età può dipendere da comorbilità, farmaci, luce ambientale e frammentazione del sonno.

La stessa variabilità spiega perché una dose standard non produca risposte uniformi. Un metabolismo rapido, un metabolismo lento o l'assunzione di un potente inibitore del citocromo CYP1A2 possono determinare concentrazioni molto diverse dopo la medesima compressa.

PARTE II – FUNZIONI BIOLOGICHE

8. Melatonina, sonno e architettura della notte

La melatonina può facilitare l'inizio del sonno almeno attraverso due vie: modifica della fase circadiana e attenuazione del segnale circadiano di veglia. Il suo effetto non coincide con quello di un sedativo classico che deprime il sistema nervoso centrale in modo dose-dipendente; un aumento della dose non garantisce quindi un incremento lineare dell'efficacia sul sonno.

Le meta-analisi documentano, in alcune popolazioni, un beneficio medio modesto ma reale sulla latenza di addormentamento e sulla durata del sonno. Una meta-analisi dose-risposta pubblicata nel 2024 ha descritto una relazione non lineare, con un massimo medio stimato intorno a 4 mg/die per alcuni esiti e con un ruolo rilevante dell'anticipo della somministrazione rispetto al bedtime. Il risultato contraddice l'idea che sotto 5 mg non possa verificarsi alcun effetto.

Il tipo di beneficio dipende anche dal disturbo trattato. Nei disturbi di fase la melatonina viene impiegata soprattutto come cronobiotico; nell'insonnia dell'anziano una formulazione a rilascio prolungato può riprodurre meglio un profilo notturno esteso. Quando invece la causa dell'insonnia è indipendente dal sistema melatoninico, la risposta può essere minima.

9. Temperatura corporea, sonnolenza e transizione veglia-sonno

L'aumento serale della melatonina si associa a una riduzione della temperatura corporea centrale e a una maggiore dispersione periferica del calore. La vasodilatazione distale facilita questa perdita e si integra con gli altri segnali che accompagnano il passaggio dalla veglia al sonno. La somministrazione esogena può accentuare tali processi in misura dipendente dall'orario.

Il rapporto con la temperatura aiuta a capire perché una dose assunta in pieno giorno possa provocare sonnolenza più evidente rispetto alla stessa quantità assunta quando la melatonina endogena è già elevata. La risposta dipende quindi sia dalla concentrazione raggiunta sia dal contrasto tra il segnale farmacologico e lo stato circadiano preesistente.

10. Azione antiossidante, redox e mitocondri

In sistemi sperimentali la melatonina mostra proprietà antiossidanti dirette e può modulare enzimi di difesa redox, espressione genica e funzione mitocondriale. Sono stati descritti effetti sulla catena respiratoria, sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, sulla superossido dismutasi, sulla glutatione perossidasi e su vie che coinvolgono sirtuine e fattori di trascrizione.

L'azione redox non rappresenta una semplice estensione dell'effetto sul sonno. Le concentrazioni impiegate sperimentalmente per obiettivi antiossidanti possono superare di molto quelle necessarie per agire sui recettori circadiani; la letteratura sulle alte dosi richiede quindi criteri interpretativi diversi da quelli usati in cronobiologia.

Sul piano pratico conviene distinguere la "dose cronobiotica" dalla "dose farmacologica con obiettivo sistemico". La seconda non va automaticamente collocata a ridosso del sonno: il timing dipende dalla farmacocinetica e dal protocollo specifico, perché un'esposizione notturna elevata può protrarsi fino al mattino e interferire con la fisiologia del giorno successivo.

11. Infiammazione e sistema immunitario

Numerosi modelli sperimentali mostrano interazioni della melatonina con cellule immunitarie innate e adattative, citochine, inflammasoma e vie di segnalazione come NF-κB. Il termine immunomodulante è più appropriato di "immunostimolante" perché l'azione non consiste in un aumento indiscriminato dell'attività immunitaria. Stato circadiano, tipo cellulare e contesto infiammatorio possono modificare sia la direzione sia l'ampiezza della risposta.

Anche il sistema immunitario possiede una propria ritmicità. La perturbazione cronica del ciclo sonno-veglia e dell'esposizione luminosa modifica numerose variabili immunitarie indipendentemente dalla melatonina; gli effetti osservati dopo supplementazione possono quindi derivare sia da un'azione molecolare diretta sia da un migliore allineamento circadiano.

12. Metabolismo glucidico: il tempo conta quanto la dose

Melatonina e insulina vanno considerate all'interno dello stesso contesto temporale. In fisiologia l'aumento notturno della melatonina coincide con una fase nella quale l'organismo non è predisposto a gestire grandi carichi glicemici. In determinate condizioni la segnalazione

melatoninica può ridurre la secrezione insulinica; la tolleranza al glucosio può inoltre peggiorare quando un pasto o un test da carico coincidono con concentrazioni elevate di melatonina.

Il problema assume particolare rilievo quando la melatonina viene assunta poco prima di una cena tardiva o in presenza di varianti di MTNR1B associate a una risposta metabolica differente. Una strategia ragionevole consiste nell'evitare, quando possibile, la sovrapposizione tra picchi farmacologici di melatonina e grandi carichi glucidici, soprattutto se l'obiettivo della supplementazione riguarda esclusivamente sonno o fase circadiana.

Le ricerche sul diabete tipo 2 e sulle complicanze metaboliche descrivono anche possibili effetti favorevoli mediati da sonno, ritmo circadiano, stress ossidativo e infiammazione. I due aspetti possono coesistere: una molecola può offrire un vantaggio in un contesto e peggiorare transitoriamente la tolleranza al glucosio in un altro. Il fattore tempo aiuta a ricomporre gran parte di questa apparente contraddizione.

13. Sistema cardiovascolare e pressione arteriosa

I rapporti tra melatonina, tono autonomico, funzione endoteliale, pressione arteriosa notturna e stress ossidativo vascolare sono stati oggetto di numerosi studi. Alcuni lavori riportano riduzioni della pressione notturna con specifiche formulazioni e specifici orari, mentre altri mostrano risultati meno uniformi. L'effetto può inoltre interagire con i farmaci antipertensivi e con la fisiologica caduta pressoria notturna.

Nel soggetto anziano un possibile beneficio vascolare non deve far trascurare il rischio di ipotensione, capogiri o cadute. La personalizzazione resta quindi essenziale, soprattutto in presenza di politerapia cardiovascolare.

14. Cervello, neuroprotezione e invecchiamento

Nei modelli di neurodegenerazione la melatonina è stata studiata per le sue azioni su mitocondri, stress ossidativo, infiammazione, proteostasi e ritmo circadiano. Sonno e ritmicità risultano spesso alterati nelle malattie neurodegenerative e tali alterazioni possono contribuire al deterioramento cognitivo. Parte dell'interesse clinico deriva quindi dalla possibilità di agire contemporaneamente sull'allineamento circadiano e sulla vulnerabilità cellulare.

Le prove cliniche disponibili non sostengono però l'impiego della melatonina come trattamento autonomo delle malattie neurodegenerative. È utile distinguere il possibile beneficio su sonno e ritmo dalle ipotesi neuroprotettive, che restano oggetto di ricerca. Le dosi molto elevate usate nei modelli animali non possono essere trasferite direttamente all'uomo mediante una semplice conversione numerica.

15. Tratto gastrointestinale e melatonina locale

Il tratto gastrointestinale contiene quantità rilevanti di melatonina e dispone degli enzimi necessari alla sua sintesi. La produzione locale è collegata all'alimentazione, alla motilità, alla barriera mucosale e a segnali neuroendocrini. Sistema enterico e pineale condividono quindi la stessa molecola senza condividere necessariamente ritmo e funzione.

Studi sperimentali indicano possibili azioni sulla permeabilità, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo della mucosa. L'impiego clinico nel reflusso, nelle sindromi funzionali e in altri disturbi gastrointestinali rimane però eterogeneo. La presenza di melatonina nell'intestino non costituisce, da sola, un'indicazione terapeutica generalizzabile.

PARTE III – FARMACOCINETICA, FORMULAZIONI, DOSE E TIMING

16. Farmacocinetica: perché la stessa dose non produce la stessa esposizione

Dopo una formulazione orale a rilascio immediato la melatonina viene assorbita rapidamente; la biodisponibilità resta però variabile e spesso bassa a causa del metabolismo epatico di primo passaggio. Le revisioni farmacocinetiche documentano ampie differenze interindividuali. L'emivita terminale delle forme immediate è in genere nell'ordine di decine di minuti, mentre dosi elevate o metabolismo lento possono mantenere concentrazioni soprafisiologiche più a lungo.

Il citocromo P450 1A2 (CYP1A2) svolge un ruolo rilevante nel metabolismo della melatonina. Fumo di sigaretta, caffeina, contraccettivi orali e diversi farmaci possono modificarne l'esposizione; la fluvoxamina, potente inibitore di CYP1A2, può aumentare in modo marcato le concentrazioni plasmatiche. La dose indicata sull'etichetta non descrive quindi, da sola, l'intensità biologica del trattamento.

Il principale metabolita epatico viene coniugato ed eliminato soprattutto con le urine. La 6-sulfatossimelatonina urinaria viene impiegata come indice indiretto della produzione endogena, in particolare negli studi cronobiologici.

17. Rilascio immediato, prolungato, sublinguale e altre formulazioni

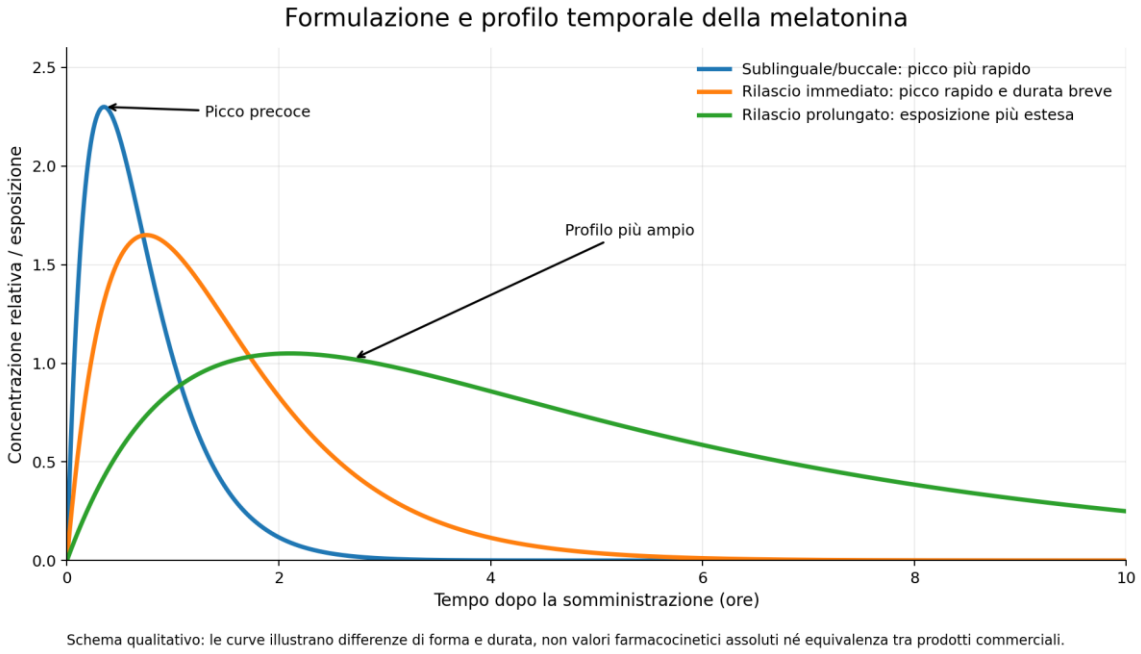


Figura descrittiva – Confronto qualitativo dei profili temporali delle principali formulazioni. Il grafico non rappresenta concentrazioni reali né una equivalenza tra prodotti.

Formulazione/via	Profilo atteso	Quando può avere senso	Limiti principali
Orale a rilascio immediato	Picco relativamente rapido e durata breve.	Inizio del sonno, fase circadiana, jet lag secondo timing.	Variabilità di primo passaggio e picchi soprafisiologici.
Orale a rilascio prolungato	Aumento più graduale e persistenza maggiore.	Mantenimento del segnale notturno; dati clinici soprattutto con 2 mg negli adulti ≥55 anni.	Può aumentare esposizione nella seconda parte della notte e al mattino.
Sublinguale/buccale	Assorbimento potenzialmente rapido e riduzione parziale del primo passaggio.	Quando serve un inizio rapido; dati clinici più limitati rispetto alle forme orali standard.	Biodisponibilità e qualità variabili tra prodotti.
Transdermica	Rilascio lento e prolungato.	Ricerca e condizioni nelle quali si cerca un profilo esteso.	Disponibilità limitata e scarsa standardizzazione clinica.
Endovenosa	Esposizione prevedibile e completa.	Ricerca farmacocinetica o protocolli ospedalieri sperimentali.	Non è una via per l'autosomministrazione.

La forma farmaceutica va scelta in funzione dell'obiettivo. Il rilascio immediato è adatto quando serve un segnale relativamente breve; il rilascio prolungato cerca invece di mantenere un'esposizione notturna più estesa. Le formulazioni sublinguali possono produrre un picco più rapido; la maggiore velocità di assorbimento non le rende automaticamente superiori.

18. Dose: fisiologica, cronobiotica, ipnotica e farmacologica

Non esiste una "dose giusta" di melatonina indipendente dall'obiettivo. I recettori ad alta affinità possono essere attivati da quantità molto inferiori a quelle contenute in molti integratori commerciali, mentre dosi più alte prolungano l'esposizione e possono introdurre effetti che non dipendono direttamente dalla regolazione circadiana.

Intervallo orientativo	Obiettivo prevalente studiato	Osservazione critica
0,1–0,5 mg	Segnale cronobiotico vicino al range fisiologico; spostamento di fase in studi selezionati.	Non è corretto affermare che sotto 5 mg non esista alcun effetto. Studi con 0,3 mg documentano attività circadiana.
0,5–1 mg	Cronobiologia e facilitazione dell'addormentamento in alcuni soggetti.	Può essere sufficiente quando il problema è il timing e non una carenza quantitativa.
1–3 mg	Uso comune per sonno; formulazioni immediate o specifiche.	L'efficacia resta dipendente da orario, indicazione e metabolismo.
2 mg rilascio prolungato	Insonnia in adulti ≥55 anni in specifici prodotti/contesti regolatori.	Non equivale a 2 mg immediati dal punto di vista farmacocinetico.

Intervallo orientativo	Obiettivo prevalente studiato	Osservazione critica
3–5 mg	Dose farmacologica frequentemente studiata.	Meta-analisi 2024: beneficio medio per il sonno con massimo stimato attorno a 4 mg, non una soglia universale.
5–10 mg	Esposizione chiaramente soprafisiologica.	Può aumentare sonnolenza residua e durata dell'esposizione senza garantire maggior beneficio sul sonno.
≥10 mg	Alta dose in studi clinici di varie condizioni.	Dati di sicurezza meno robusti; più cefalea, vertigini e sonnolenza in meta-analisi.
20 mg	Dose storicamente frequente in studi oncologici adiuvanti.	Non è una dose standard per insonnia e non rappresenta una terapia oncologica autonoma.
100–200 mg e oltre	Ricerca ad alta dose in specifici protocolli.	Impiego sperimentale e specialistico; timing e monitoraggio non possono essere dedotti dalle regole dell'insonnia.

19. Il mito dei 5 mg: perché non esiste una soglia universale

L'affermazione "sotto 5 mg la melatonina non ha alcun effetto" non regge come regola generale. Studi cronobiologici hanno documentato spostamenti di fase con 0,3 mg e anche con dosi inferiori somministrate in condizioni controllate. La formulazione a rilascio prolungato da 2 mg dispone inoltre di dati clinici nell'insonnia dell'adulto anziano. Un effetto biologico può quindi comparire ben al di sotto dei 5 mg.

Una dose bassa non è tuttavia sufficiente in ogni situazione. Effetto favorente il sonno, durata dell'esposizione e obiettivi sistemici possono richiedere quantità differenti. La domanda utile diventa allora un'altra: quale concentrazione e quale durata servono per ottenere l'effetto desiderato senza prolungare inutilmente il segnale melatoninico nella fase sbagliata della giornata?

La meta-analisi dose-risposta del 2024 ha stimato un massimo medio di beneficio sul sonno intorno a 4 mg per alcuni esiti; il dato non trasforma però 4 o 5 mg in una soglia biologica. Le medie di gruppo non eliminano le differenze individuali legate a farmacocinetica, cronotipo, età e formulazione.

20. Timing e curva di risposta di fase

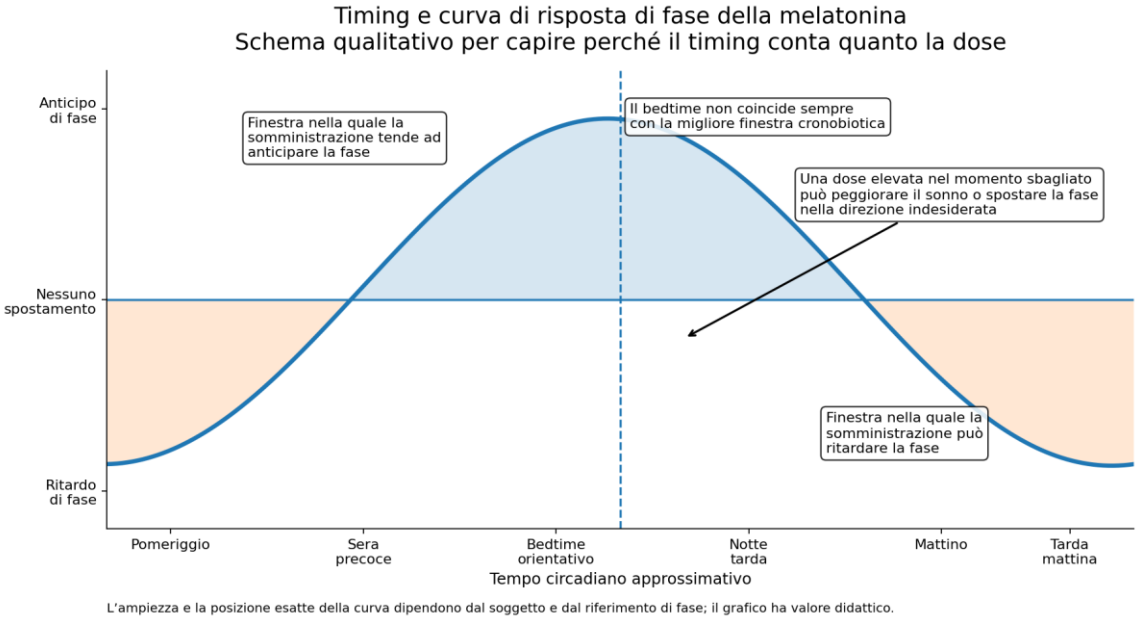


Figura descrittiva – Rappresentazione qualitativa della phase response curve della melatonina: il timing della somministrazione può anticipare o ritardare la fase circadiana.

La melatonina possiede una phase response curve (PRC), cioè una curva che descrive direzione e ampiezza dello spostamento circadiano in relazione all'orario di somministrazione. In termini generali, una somministrazione nella finestra appropriata del pomeriggio-sera tende ad anticipare la fase; una somministrazione nella parte tarda della notte o al mattino può invece ritardarla. La fase individuale resta determinante e non esiste un unico orario valido per tutti.

La PRC spiega perché assumere melatonina semplicemente "quando si va a letto" possa essere troppo tardi per un obiettivo cronobiotico. Per anticipare un ritmo ritardato la finestra utile può precedere di diverse ore l'addormentamento abituale; chi cerca soltanto un effetto favorente il sonno può invece scegliere, in base alla formulazione, un timing più vicino al bedtime.

Anche la luce deve essere coordinata con il trattamento. Una forte esposizione luminosa serale può indebolire l'effetto di una dose usata per anticipare il ritmo, mentre una luce mattutina ben programmata può rafforzare l'anticipo di fase.

21. Perché una dose alta può peggiorare il sonno

Il peggioramento del sonno dopo una dose elevata non è necessariamente paradossale. Quantità molto alte possono mantenere concentrazioni soprafisiologiche per molte ore, soprattutto nei metabolizzatori lenti o con formulazioni prolungate. Se il segnale si estende nella mattina biologica possono comparire sonnolenza diurna, attivazione mattutina più lenta e modificazioni della pressione circadiana sulla notte successiva.

Un secondo meccanismo riguarda il timing. Poiché la melatonina può spostare la fase, una somministrazione nella finestra sbagliata può ritardare l'orologio biologico invece di anticiparlo. In

chi interpreta come semplice “insonnia” un disturbo di fase, l’errore può rendere ancora più difficile addormentarsi all’orario desiderato.

La farmacocinetica individuale aggiunge un terzo elemento. In alcuni casi di perdita di risposta sono state osservate concentrazioni elevate persistenti per ore; la riduzione della dose ha ripristinato il beneficio. Il fenomeno non dimostra una comune “desensibilizzazione recettoriale” nell’uomo e suggerisce piuttosto che, in un metabolizzatore lento, una dose minore possa funzionare meglio di una maggiore.

Per le dosi molto elevate impiegate con obiettivi antiossidanti o sperimentali non esiste un timing universale validato. Gli studi oncologici classici hanno spesso usato 20 mg la sera, mentre protocolli da 100–200 mg o superiori appartengono a contesti di ricerca e richiedono supervisione specialistica. La regola “più alta è la dose, più vicino al sonno va assunta” non può quindi essere trasferita automaticamente a questi impieghi.

22. Jet lag, lavoro a turni e disallineamento circadiano

Nel jet lag la strategia dipende dalla direzione del viaggio, dal numero di fusi attraversati e dall’orario della luce nella destinazione. La melatonina può favorire l’allineamento al nuovo ciclo; un timing sbagliato può però spostare l’orologio nella direzione opposta. Indicazioni basate soltanto sull’ora di partenza o su una dose fissa risultano perciò incomplete.

Nel lavoro a turni il problema è ancora più complesso perché l’organismo può non avere il tempo di adattarsi prima della rotazione successiva. Luce, sonnellini, orari dei pasti e melatonina vanno valutati insieme. L’obiettivo può consistere nel favorire il sonno dopo il turno, nello spostare parzialmente la fase oppure nell’evitare un adattamento completo quando i turni cambiano rapidamente.

23. Età avanzata e formulazioni prolungate

Nell’adulto anziano aumentano sia i disturbi del sonno sia la probabilità di politerapia. La formulazione a rilascio prolungato da 2 mg è stata studiata soprattutto nei soggetti di età pari o superiore a 55 anni e compare nelle linee guida europee come opzione per periodi limitati in questo gruppo. Il beneficio medio riguarda qualità del sonno, latenza e vigilanza mattutina, con una tollerabilità generalmente favorevole.

L’età non giustifica automaticamente dosi maggiori. Una riduzione della clearance può prolungare l’esposizione; le revisioni farmacocinetiche suggeriscono quindi di evitare livelli eccessivamente soprafisiologici quando l’obiettivo consiste nel riprodurre il segnale notturno. Nel soggetto anziano fragile resta particolarmente sensato il principio della dose minima efficace.

24. Bambini e adolescenti: efficacia non significa banalità

In pediatria la melatonina viene utilizzata soprattutto in specifici disturbi circadiani e in alcune condizioni neuroevolutive. Studi controllati hanno impiegato dosi inferiori a 5 mg e hanno documentato benefici sul timing del sonno; anche questo dato contraddice l’idea di una soglia

universale a 5 mg. La gestione pediatrica richiede comunque valutazione medica, analisi della causa dell'insonnia e controllo della qualità del prodotto.

Le principali incertezze riguardano l'uso molto prolungato, lo sviluppo puberale e le differenze tra popolazioni cliniche. La vendita come integratore non rende una molecola endocrino-attiva priva di necessità di monitoraggio.

PARTE IV – SICUREZZA, TOLLERANZA E INTERAZIONI

25. Assuefazione, tolleranza e dipendenza: cosa mostrano i dati umani

La melatonina non presenta il tipico profilo di dipendenza dei sedativi ipnotici GABAergici. Studi con formulazioni a rilascio prolungato, compresi trattamenti di 6–12 mesi, non hanno mostrato una sindrome d'astinenza, un rebound clinicamente rilevante o la progressiva necessità di aumentare la dose. I dati sono rassicuranti ma riguardano dosi e formulazioni specifiche; non possono essere estesi automaticamente a qualunque impiego cronico ad alta dose.

Anche il termine "tolleranza" richiede precisione. In alcuni pazienti è stata descritta una perdita di efficacia; piccoli report l'hanno associata a metabolismo lento e persistenza di concentrazioni elevate e, in quei casi, la riduzione della dose ha ripristinato il beneficio. Il quadro differisce dalla classica neuroadattazione con escalation di dose osservata con altri ipnotici.

Aumentare automaticamente la dose quando l'effetto diminuisce è quindi una strategia poco razionale. Prima di farlo conviene rivalutare timing, esposizione luminosa, formulazione, aderenza, interazioni farmacologiche e possibile accumulo.

26. Feedback negativo sulla produzione endogena

Una preoccupazione frequente riguarda la possibilità che la melatonina esogena "spenga" la pineale. I dati umani disponibili non mostrano una soppressione stabile della produzione endogena dopo l'uso terapeutico standard. Studi a medio-lungo termine con rilascio prolungato non hanno documentato una riduzione dell'escrezione notturna di 6-sulfatossimelatonina dopo la sospensione.

La melatonina esogena può invece spostare la fase del ritmo endogeno. Si tratta di una proprietà cronobiotica, non di un feedback negativo nel senso classico della soppressione ormonale. "Spostare l'orologio" e "spegnere la produzione" descrivono fenomeni differenti e non vanno confusi.

Le evidenze diventano meno complete quando si considerano dosi molto alte e impieghi cronici pluriennali. L'assenza di un chiaro segnale di soppressione non dimostra una sicurezza endocrina assoluta in ogni scenario sperimentale.

27. Effetti indesiderati e segnali di dose eccessiva

Gli effetti indesiderati più comuni comprendono sonnolenza, cefalea, vertigini e, in alcuni soggetti, sogni vividi o disturbi gastrointestinali. Nelle analisi degli studi con dosi pari o superiori a 10 mg

non è emerso un aumento certo degli eventi avversi gravi; la segnalazione è stata però spesso incompleta e gli eventi minori risultavano più frequenti.

Sonnolenza al risveglio, difficoltà di attivazione mattutina, peggioramento del sonno dopo un beneficio iniziale o percezione di dover aumentare continuamente la dose richiedono una rivalutazione di farmacocinetica e timing. Questi segnali non provano una tossicità; possono indicare che il profilo di esposizione non è adatto all'obiettivo.

28. Interazioni farmacologiche e condizioni che richiedono cautela

Fattore	Possibile conseguenza	Implicazione pratica
Fluvoxamina e altri forti inibitori di CYP1A2	Aumento marcato dell'esposizione alla melatonina.	Possibile necessità di evitare l'associazione o utilizzare dosi molto più basse sotto controllo medico.
Fumo di sigaretta	Induzione enzimatica e possibile riduzione dell'esposizione.	La sospensione del fumo può modificare la dose precedentemente tollerata.
Caffeina	Può modificare farmacocinetica e sonno indipendentemente dalla melatonina.	Valutare quantità e orario prima di interpretare un "fallimento" del trattamento.
Contraccettivi orali	Possibile aumento dell'esposizione.	Maggiore rischio di effetti da dose eccessiva in alcuni soggetti.
Sedativi/ipnotici/alcol	Sommazione degli effetti sulla vigilanza.	Evitare associazioni non valutate; attenzione a guida e cadute.
Antipertensivi	Possibili interazioni su pressione e profilo notturno.	Monitorare soprattutto in anziani e soggetti con ipotensione.
Anticoagulanti/antiaggreganti	Segnalazioni e plausibilità di interazione in specifici contesti.	Richiede valutazione medica, non automedicazione.
Diabete o alterata tolleranza glucidica	Il timing rispetto ai pasti può modificare la risposta glicemica.	Evitare grandi carichi glucidici durante il picco farmacologico quando possibile.

Gravidanza, allattamento, patologie autoimmuni, epatopatie importanti, insufficienza renale avanzata e terapie complesse richiedono una valutazione individuale, perché i dati disponibili sono meno solidi o il metabolismo può risultare alterato. Il fatto che la melatonina sia una molecola endogena non garantisce sicurezza automatica in qualunque condizione.

29. Qualità del prodotto e variabilità degli integratori

Nei Paesi in cui la melatonina viene venduta come integratore, il contenuto reale può discostarsi dalla quantità dichiarata e variare tra lotti. Il problema interessa in modo particolare gomme masticabili, formulazioni multi-ingrediente e prodotti ad alto dosaggio. La stessa dose nominale può quindi corrispondere, nella pratica, a esposizioni differenti.

Qualità analitica, forma farmaceutica e tracciabilità fanno parte della valutazione del trattamento. Il confronto tra dosi ha significato soltanto quando il contenuto del prodotto è affidabile e la cinetica di rilascio è conosciuta.

PARTE V – ALTE DOSI E APPLICAZIONI SPECIALI

30. Alte dosi: cambiano l'obiettivo e cambia la logica

Quando la dose supera nettamente quella necessaria per attivare i recettori circadiani, non si può più parlare di semplice "potenziamento del sonno". Gli studi ad alte dosi cercano spesso effetti antiossidanti, antinfiammatori, mitocondriali o adiuvanti in condizioni patologiche. Cambia quindi la logica farmacologica: aumentano durata dell'esposizione, contributo dei metaboliti e possibilità di interferire con il segnale circadiano.

La letteratura sulla sicurezza di dosi ≥10 mg suggerisce nel breve periodo una tollerabilità generalmente buona, insieme a una maggiore frequenza di sonnolenza, cefalea e vertigini. In molti studi la raccolta degli eventi avversi è però incompleta. L'assenza di tossicità acuta evidente non dimostra che qualsiasi dose elevata sia utile o appropriata.

Sul piano concettuale conviene separare il "dosaggio per informare l'orologio" dal "dosaggio per ottenere un'esposizione farmacologica sistemica". Nel secondo caso l'orario deve derivare dal protocollo clinico o sperimentale specifico, non dalla semplice abitudine di assumere melatonina prima di coricarsi.

31. Melatonina e oncologia: tra studi storici e prove moderne

L'oncologia è uno degli ambiti nei quali sono state utilizzate dosi molto superiori a quelle tipiche dell'insonnia. Diversi studi italiani storici hanno somministrato 20 mg/die, spesso la sera, come trattamento adiuvante alla chemioterapia o alle cure di supporto. Alcune meta-analisi precedenti hanno riportato segnali favorevoli su determinati esiti; molti studi presentavano però limiti metodologici e provenivano da gruppi di ricerca circoscritti.

La revisione Cochrane aggiornata nel 2025 ha valutato 30 studi randomizzati in pazienti oncologici e ha giudicato molto incerta l'evidenza relativa a qualità di vita e sonno, con elevato rischio di bias nella maggior parte dei lavori. Il risultato non elimina l'interesse biologico della melatonina; non consente però di presentarla come terapia antitumorale di efficacia dimostrata.

Protocolli sperimentali hanno esplorato anche dosi molto più alte. Un vecchio studio sul melanoma avanzato utilizzò dosi orali comprese tra 5 e 700 mg/m²/die, suddivise in più somministrazioni. La letteratura contemporanea discute inoltre protocolli da decine o centinaia di milligrammi e in alcuni contesti specialistici vengono impiegate dosi nell'ordine di 100–200 mg/die. Queste esperienze non costituiscono uno standard oncologico e non giustificano l'autosomministrazione.

Il razionale proposto comprende modulazione redox, metabolismo tumorale, immunità, angiogenesi, apoptosi e possibile protezione dalla tossicità di alcuni trattamenti. Una proprietà

antiossidante favorevole in un modello può tuttavia assumere un significato diverso in rapporto al tipo di terapia oncologica, alla dose e al timing. La gestione deve essere coordinata con l'oncologo.

32. Come ragionare sul timing delle alte dosi

Nel trattamento cronobiotico il timing viene costruito intorno alla fase circadiana. Con un obiettivo sistemico ad alta dose il problema diventa duplice: raggiungere l'esposizione desiderata senza mantenere per troppe ore un segnale temporale inappropriato. Una somministrazione serale può essere coerente con alcuni protocolli che sfruttano la notte biologica; non esiste però una regola universale per 50, 100 o 200 mg.

Se una dose elevata viene assunta tutta insieme vicino al sonno, il picco e la persistenza possono superare di molto il profilo fisiologico. Nei metabolizzatori lenti l'esposizione può protrarsi fino al mattino. Suddivisione della dose e scelta della formulazione possono modificare radicalmente il risultato; nei protocolli sperimentali queste decisioni fanno parte del disegno terapeutico e non possono essere improvvisate.

Quando l'obiettivo dichiarato è esclusivamente antiossidante, il bedtime non può essere assunto automaticamente come momento migliore. Emivita, formulazione, ritmo circadiano, sonno, pasti, farmaci concomitanti e obiettivo clinico entrano tutti nella scelta. Proprio con le alte dosi la personalizzazione del timing diventa più importante, non meno.

33. Diabete tipo 2, diabete tipo 1 e metabolismo: potenzialità e limiti

Nel diabete tipo 2 l'interesse per la melatonina riguarda sonno, ritmi circadiani, stress ossidativo, infiammazione e segnalazione MTNR1B. Alcuni studi sperimentali e clinici riportano effetti favorevoli su marcatori metabolici; altri descrivono un peggioramento acuto della tolleranza al glucosio quando il segnale melatoninico coincide con un carico glicemico. Il fattore tempo permette di leggere insieme risultati che altrimenti sembrerebbero contraddittori.

Nel diabete tipo 1 i dati sono più limitati e la melatonina non rappresenta un trattamento standard della malattia autoimmune né un sostituto dell'insulina. Le ipotesi di utilità riguardano soprattutto stress ossidativo, infiammazione, ritmo circadiano e complicanze. Le alte dosi sperimentali richiedono particolare prudenza, perché l'effetto glicemico può dipendere sia dall'orario dei pasti sia dalla terapia insulinica.

In entrambi i tipi di diabete va evitata l'equazione "melatonina = antiossidante = sempre utile". Il rapporto con il metabolismo glucidico è dinamico e dipende dal tempo; nei soggetti predisposti può essere opportuno distanziare l'assunzione dai pasti e monitorare la risposta.

34. Neurodegenerazione, dolore, infiammazione sistemica e altri campi di ricerca

La melatonina viene studiata anche in malattie neurodegenerative, dolore cronico, emicrania, condizioni infiammatorie, terapia intensiva e periodo perioperatorio. Il razionale biologico è spesso consistente perché la molecola interagisce con sonno, ritmi, redox e immunità; il livello di prova clinica varia però molto da un ambito all'altro e raramente permette di ricavare una dose universale.

Prima di discutere la dose occorre quindi definire l'endpoint: migliorare il sonno, correggere una fase, ridurre un sintomo, modificare un biomarcatore oppure ottenere un effetto farmacologico sperimentale. Senza questa distinzione il termine "melatonina" finisce per riunire interventi che, dal punto di vista biologico, sono quasi trattamenti diversi.

PARTE VI – DALLA TEORIA ALLA PERSONALIZZAZIONE

35. Un algoritmo ragionato: obiettivo → formulazione → dose → timing

La tabella seguente riassume il rapporto tra obiettivo, formulazione, dose orientativa e timing. I valori hanno funzione didattica e vanno adattati al soggetto, alla fase circadiana e al contesto clinico.

Obiettivo prevalente	Formulazione orientativa	Dose orientativa	Timing orientativo	Nota critica
Anticipare un ritmo ritardato	Rilascio immediato	0,3–1 mg	Alcune ore prima del bedtime abituale; idealmente in relazione al DLMO	Conta più la precisione del timing che l'aumento della dose.
Favorire l'addormentamento	Rilascio immediato o sublinguale	0,5–3 mg	Vicino al bedtime, secondo indicazione e risposta individuale	Una dose troppo alta può lasciare sonnolenza al mattino.
Mantenimento del sonno in adulto ≥55 anni	Rilascio prolungato	2 mg	Circa 1–2 ore prima di coricarsi, secondo il prodotto	Non equivale a 2 mg immediati; il profilo di rilascio è diverso.
Jet lag / riallineamento circadiano	Più spesso rilascio immediato	0,5–5 mg	In funzione della direzione del viaggio e dell'orario locale	Va coordinata con la luce locale; il timing sbagliato può spostare la fase nella direzione opposta.
Obiettivo sistemico / alte dosi	Protocollo specifico	10 mg fino a dosi molto più alte in contesti selezionati	Non automaticamente vicino al sonno; dipende da emivita, formulazione e obiettivo	Richiede supervisione clinica; non va dedotto dalle regole pratiche dell'insonnia.

Nota pratica – La melatonina non si interpreta soltanto in milligrammi: obiettivo, formulazione, timing e metabolismo individuale determinano insieme l'effetto finale.

La personalizzazione segue quattro passaggi collegati. Il primo definisce l'obiettivo dominante: fase circadiana, inizio del sonno, mantenimento del sonno oppure effetto sistemico sperimentale. Il secondo individua la formulazione capace di produrre il profilo temporale desiderato; il terzo identifica la dose minima coerente con l'obiettivo. Il quarto stabilisce il timing rispetto a DLMO, bedtime, luce, pasti e farmaci.

Domanda	Se la risposta è sì	Conseguenza
Il problema principale è un ritmo ritardato o anticipato?	Serve una strategia cronobiologica.	Il timing rispetto alla fase è più importante dell'aumento di dose.

Domanda	Se la risposta è sì	Conseguenza
Il problema è soprattutto l'addormentamento?	Può essere utile una forma immediata.	Valutare dose bassa/intermedia e orario; evitare escalation automatica.
Il problema è il mantenimento del sonno nell'anziano?	Può avere senso una forma prolungata.	Controllare sonnolenza mattutina e interazioni.
Si cerca un effetto antiossidante/sistemico?	L'obiettivo non è più soltanto cronobiotico.	Dose e timing devono seguire evidenze specifiche, con supervisione alle alte dosi.
Esistono cena tardiva o diabete?	Melatonina e glucosio possono sovrapporsi.	Valutare distanza dai pasti e monitoraggio metabolico.
Compare peggioramento dopo aumento dose?	Possibile eccesso di esposizione o timing scorretto.	Considerare riduzione dose, formulazione diversa o rivalutazione diagnostica.

36. Errori frequenti

Errore	Perché è un errore	Correzione concettuale
"Sotto 5 mg non funziona."	Ignora attività recettoriale e studi con dosi inferiori.	Definire prima l'obiettivo; una dose bassa può essere pienamente attiva sul ritmo.
"Più mg = più sonno."	La relazione dose-effetto è non lineare.	Valutare timing e farmacocinetica prima di aumentare.
"Va sempre presa 30 minuti prima di dormire."	Per la fase circadiana può essere troppo tardi.	Usare una strategia basata su fase e formulazione.
"Essendo naturale non interagisce con farmaci."	CYP1A2 e politerapia modificano l'esposizione.	Rivedere farmaci, fumo, caffeina e contraccettivi.
"Le alte dosi oncologiche dimostrano che 100–200 mg sono sicuri per tutti."	Evidenza specialistica e spesso sperimentale.	Separare tollerabilità osservata da indicazione clinica.
"Se smette di funzionare devo aumentare."	Metabolismo lento o persistenza possono peggiorare il problema.	Considerare anche la riduzione di dose.

37. Monitoraggio: quali segnali osservare

Un monitoraggio essenziale comprende orario di assunzione, formulazione, dose, ora di addormentamento, risvegli, risveglio finale, vigilanza mattutina, sonnolenza diurna, esposizione alla luce serale e mattutina, orario dell'ultimo pasto e consumo di caffeina. Nei soggetti con problemi metabolici è utile affiancare anche l'andamento glicemico.

Quando l'obiettivo è cronobiologico e il quadro risulta complesso, la misurazione del DLMO in condizioni controllate offre un'informazione più precisa rispetto all'ora soggettiva di sonnolenza. L'esame non è necessario in ogni situazione; diventa però un riferimento utile quando il problema riguarda la fase circadiana e i tentativi empirici non funzionano.

38. Sintesi pratica – dose e timing non possono essere separati

Nella melatonina farmacologia e cronobiologia si sovrappongono. A basse dosi la molecola può agire soprattutto come segnale temporale; a dosi intermedie può facilitare il sonno; ad alte dosi determina esposizioni farmacologiche studiate per effetti sistemici. Le tre modalità non sono intercambiabili.

Una dose più elevata non è necessariamente più efficace. Se il problema riguarda l'orologio biologico, la precisione del timing può contare più dei milligrammi; se riguarda il sonno, una quantità eccessiva può prolungare il segnale nel giorno successivo. Quando l'obiettivo è sistemico, le alte dosi richiedono criteri clinici e farmacocinetici propri.

La melatonina non va quindi ridotta né a un innocuo "integratore per dormire" né a una molecola capace di risolvere qualunque patologia. La sua biologia è abbastanza potente da richiedere precisione e abbastanza complessa da imporre prudenza.

Glossario

Sigla/termine	Significato
AANAT	Arilalchilammina N-acetiltransferasi, enzima che acetila la serotonina nella via di sintesi della melatonina.
ASMT	Acetilserotonina O-metiltransferasi, enzima che catalizza l'ultimo passaggio della sintesi della melatonina.
CYP1A2	Citocromo P450 1A2, importante enzima epatico coinvolto nel metabolismo della melatonina.
DLMO	Dim Light Melatonin Onset, inizio dell'aumento serale della melatonina in luce tenue; marcatore della fase circadiana.
MT1	Recettore della melatonina 1, recettore accoppiato a proteina G codificato da MTNR1A.
MT2	Recettore della melatonina 2, recettore accoppiato a proteina G codificato da MTNR1B.
MTNR1B	Gene che codifica il recettore MT2; alcune varianti sono associate a differenze nella regolazione glucidica.
PRC	Phase Response Curve, curva di risposta di fase che descrive gli spostamenti circadiani in funzione dell'orario dello stimolo.
SCN	Suprachiasmatic Nucleus, nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, principale oscillatore circadiano centrale.
6-sulfatossimelatonina	Principale metabolita urinario usato come indice indiretto della produzione endogena di melatonina.

Sigla/termine	Significato
Cronobiotico	Sostanza capace di modificare o sincronizzare la fase di un ritmo biologico.
Zeitgeber	Segnale ambientale che sincronizza un ritmo circadiano; la luce è il principale zeitgeber umano.

Bibliografia

European Sleep Research Society. The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. Journal of Sleep Research, 2023.

American Academy of Sleep Medicine. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2015.

Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. PLoS One, 2013.

Sletten TL et al. Optimizing the Time and Dose of Melatonin as a Sleep-Promoting Drug: systematic review and dose-response meta-analysis. Journal of Pineal Research, 2024.

Harpsøe NG et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. European Journal of Clinical Pharmacology, 2015.

Comas M et al. Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: a systematic review. Sleep Medicine Reviews, 2021.

Vural EMS et al. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review. Drugs & Aging, 2014.

Scholtens RM et al. Physiological melatonin levels in healthy older people: a systematic review. Journal of Psychosomatic Research, 2016.

Kennaway DJ et al. Melatonin profile in healthy, elderly subjects: a systematic literature review. Chronobiology International, 2022.

Dubocovich ML et al. Melatonin receptor structure and signaling. Journal of Pineal Research, 2024.

Hardeland R. Melatonin in aging and disease: consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. Aging and Disease, 2012.

Acuña-Castroviejo D et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cellular and Molecular Life Sciences, 2014.

Reiter RJ et al. Intrinsically synthesized melatonin in mitochondria and factors controlling its production. Journal of Pineal Research, 2024.

Reiter RJ et al. Dysfunctional mitochondria in age-related neurodegeneration: utility of melatonin as an antioxidant treatment. Ageing Research Reviews, 2024.

Lewy AJ et al. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. Chronobiology studies, various years.

Mundey K et al. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. Sleep, 2005.

Rajaratnam SMW et al. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms without suppressing endogenous production. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003.

Lissoni P et al. Therapy with melatonin does not suppress its endogenous production in healthy volunteers. Recenti Progressi in Medicina, 1999.

Lemoine P et al. Prolonged-release melatonin for insomnia: long-term efficacy, safety and withdrawal. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2011.

Wade AG et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged-release melatonin for 6 months. BMC Medicine, 2010.

Andersen LPH et al. Safety of higher doses of melatonin in adults: a systematic review and meta-analysis. Journal of Pineal Research, 2022.

Garaulet M et al. Common MTNR1B risk variant worsens the effect of melatonin on glucose tolerance in humans. Metabolism, 2015.

Karamitri A, Jockers R. Melatonin effects on glucose metabolism: time to unlock the controversy. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2020.

Yu ZY et al. Melatonin in cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025.

Wang YM et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: meta-analysis of randomized trials. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2012.

Seely D et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Integrative Cancer Therapies, 2012.

Lissoni P et al. Randomized studies of melatonin 20 mg/day as adjunctive treatment in advanced solid tumors, 1990s.

Gonzalez R et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma: dose-ranging clinical study. Melanoma Research, 1991.

Alshehri FS, Althobaiti YS. A review of the potential use of melatonin in cancer treatment: data analysis from ClinicalTrials.gov. Medicine, 2024.

Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics and adults. Journal of Paediatrics and Child Health, 2015.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.