



Venerdì
15 Settembre 2017 NH Laguna Palace, Venezia



Melatonina, triptofano e sonno

Marco Carotenuto

Neuropsichiatria Infantile

Università degli Studi della Campania

Triptofano

- Acido (2S) 2-ammino-3-(3-indolil)-propanoico con catena laterale aromatica, presente negli organismi viventi
- Aminoacido neutro parte dei 20 L-aminoacidi incorporati nelle proteine in configurazione Levo durante il processo di traduzione di mRNA.

- Aminoacido fondamentale introdotto solo con l'alimentazione.
- Intermedio per la sintesi e per il metabolismo di proteine e peptidi, capace di produrre dopo l'assorbimento, una serie di piccoli composti bioattivi e pleiotropici

Alimenti ricchi in Triptofano

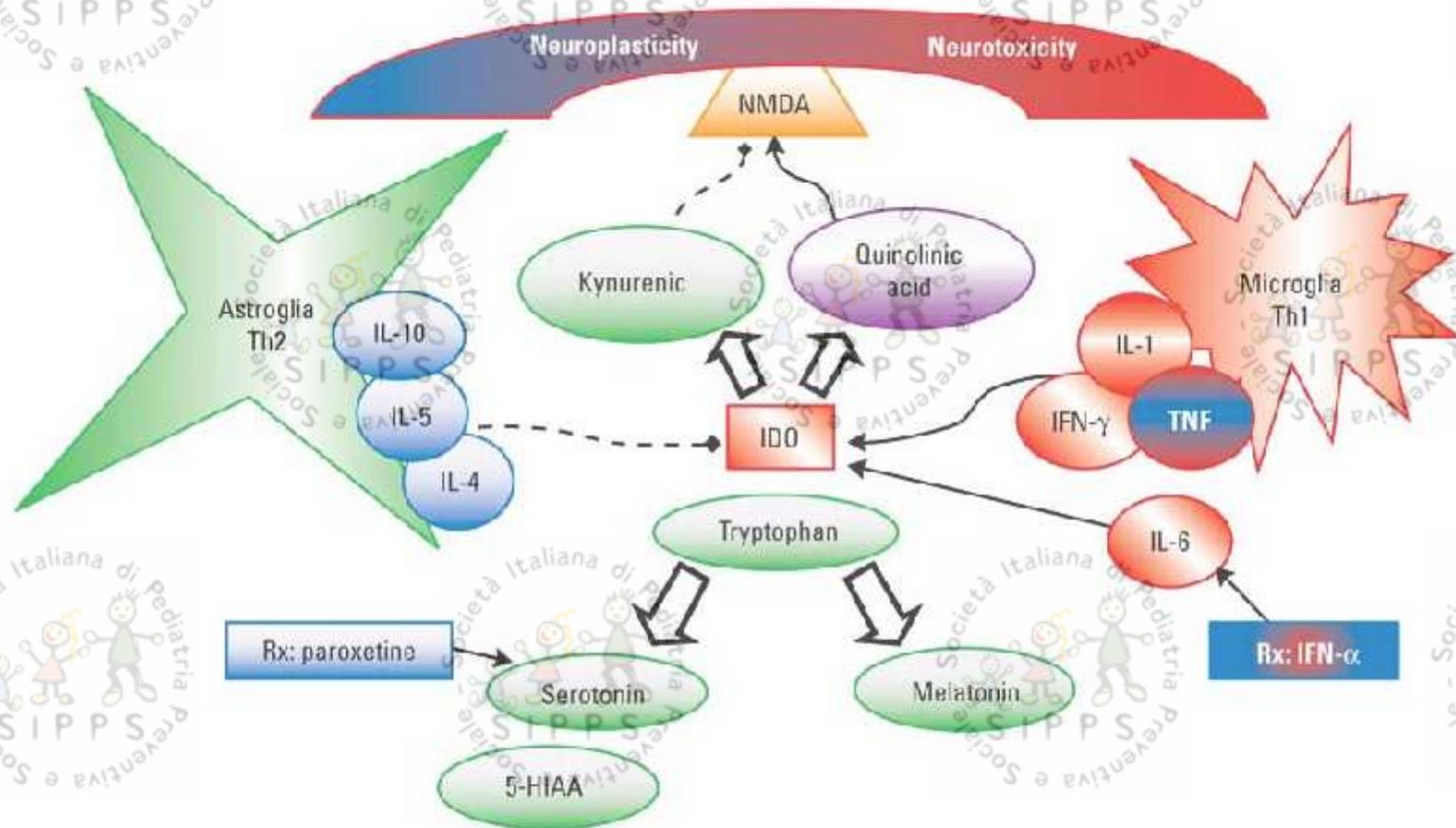
Alimento

Triptofano

(g/100g)

Funghi crudi	2.32
Riso brillato crudo	1.89
Mandorle dolci (secche)	1.79
Noccioline	1.60
Uovo di gallina (intero)	1.59
Spinaci crudi	1.56
Crema di nocciole e cacao	1.54
Latte di vacca pastorizzato (intero)	1.43
Crescenza	1.37
Sogliola (fresca)	1.36
Zucchine crude	1.31
Merluzzo o nasello (bastoncini di pesce surgelati)	1.30
Tacchino (fesa)	1.23
Pecorino romano	1.23
Taleggio	1.21
Asparagi di bosco	1.20
Pollo (petto)	1.19

FIGURE 1.
Tryptophan, kynurenine, and quinolinic acid*



* IDO converts tryptophan to kynurenine acid, an NMDA receptor antagonist. This reduces tryptophan availability for serotonin synthesis. Microglia activated by inflammatory mediators can convert tryptophan to quinolinic acid, an NMDA agonist. Therefore, pro-inflammatory mediators favor the production of quinolinic acid, while anti-inflammatory mediators inhibit synthesis of quinolinic acid. Decreased serotonin availability and excessive glutamate receptor agonism have been implicated in depression. Depression associated with IFN- α treatment may occur because of interference with this pathway, and selective serotonin reuptake inhibitors, such as paroxetine, are, therefore, efficacious in treating depression caused by IFN- α . The word neurotoxicity denote consequences of excess excitatory amino acid levels, however, neurotoxicity has not been unequivocally demonstrated in depression.

NMDA=N-methyl-D-aspartate; Th=T helper cell; IL=interleukin; IDO=indoleamine 2,3-dioxygenase; IFN=interferon; TNF=tumor necrosis factor; Rx=prescription; 5-HIAA=5-hydroxyindoleacetic acid.

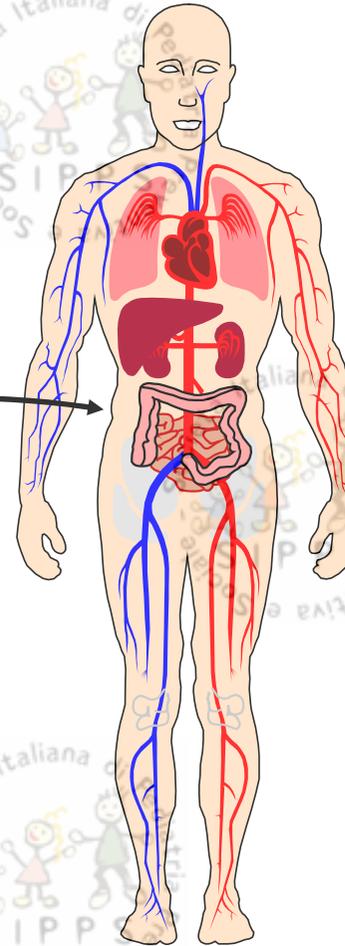
- 
- il triptofano viene utilizzato:
 - Per la via metabolica delle kinurenine e acido chinolinico
 - Per la sintesi della serotonina e melatonina
 - Aminoacido glucogenico
 - Sintesi proteine

Distribuzione fisiologica della serotonina

5% SNC

95% tratto GI di cui:

- ◆ **90% cellule EC**
- ◆ **10% neuroni**



In caso di alterato metabolismo si altera la capacità di discriminare

- Gli elementi stressogeni dagli stimoli
- Gli antigeni esogeni da quelli endogeni
- I nutrienti dalle sostanze xenobiotiche

Farmacocinetica

- Quando assunto per os viene distribuito in tutto il corpo Umano tramite il sistema circolatorio.
- Circa il 75%-95% di triptofano circolante si lega all'albumina
- La quota libera può attraversare BEE
- Maggiore affinità per il trasportatore di BEE rispetto a albumina
- Fino al 75% del triptofano legato all'albumina può essere disponibile per attraversare la BBB

- 
- Cambiamenti acuti della biodisponibilità utilizzati per testare processi psicologici, comportamentali e fisici di base:
 - Movimento
 - Sonno
 - Regolazione del tono dell'umore
 - Discriminazione visiva
 - Capacità cognitive
 - Elaborazione delle informazioni sociali
 - Abilità mnesiche

- Livelli eccessivamente bassi influenzano processi cognitivi sia nei soggetti sani che in quelli con una “vulnerabilità serotoninergica”
- Insieme ad altri indici di malnutrizione, la misurazione della concentrazione plasmatica utilizzata come marker di un adeguato apporto nutritivo dietetico.
- Concentrazioni plasmatiche alterate non sono diagnostiche per un disturbo specifico e devono essere interpretate nel contesto di dati clinici obiettivabili e di altri risultati del laboratorio.

Valori di riferimento

- <23 mesi
17-75 nmol/mL
- 2 anni-17 anni
23-80 nmol/mL
- >18 anni
29-77 nmol/mL

Utilizzo clinico

- Sindromi algiche (cefalea tensiva cronica)
- Cinetosi
- Dolori addominali ricorrenti
- Ipotimia
- Disturbo affettivo stagionale
- ADHD
- Sindrome da fatica cronica
- Disturbi del comportamento alimentare

Razionale utilizzo nella regolazione del sonno e dei suoi disturbi

- Effetto legato alla modulazione dei pathways in cui il suo metabolismo è coinvolto nella sintesi della serotonina e melatonina
- Non ha effetti simili a oppioidi
- Non limita le prestazioni cognitive
- Non ha effetti sedativi

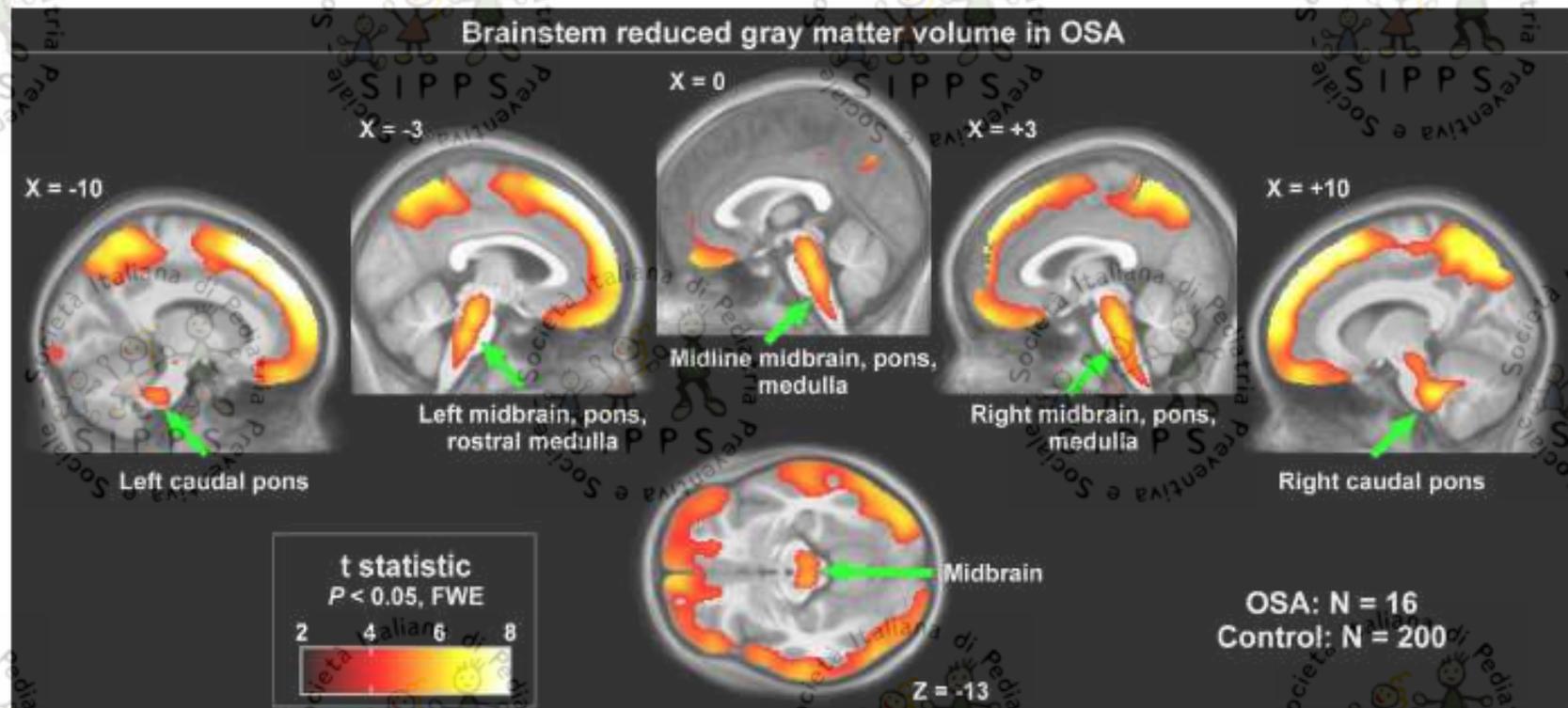
Effetti sul sonno

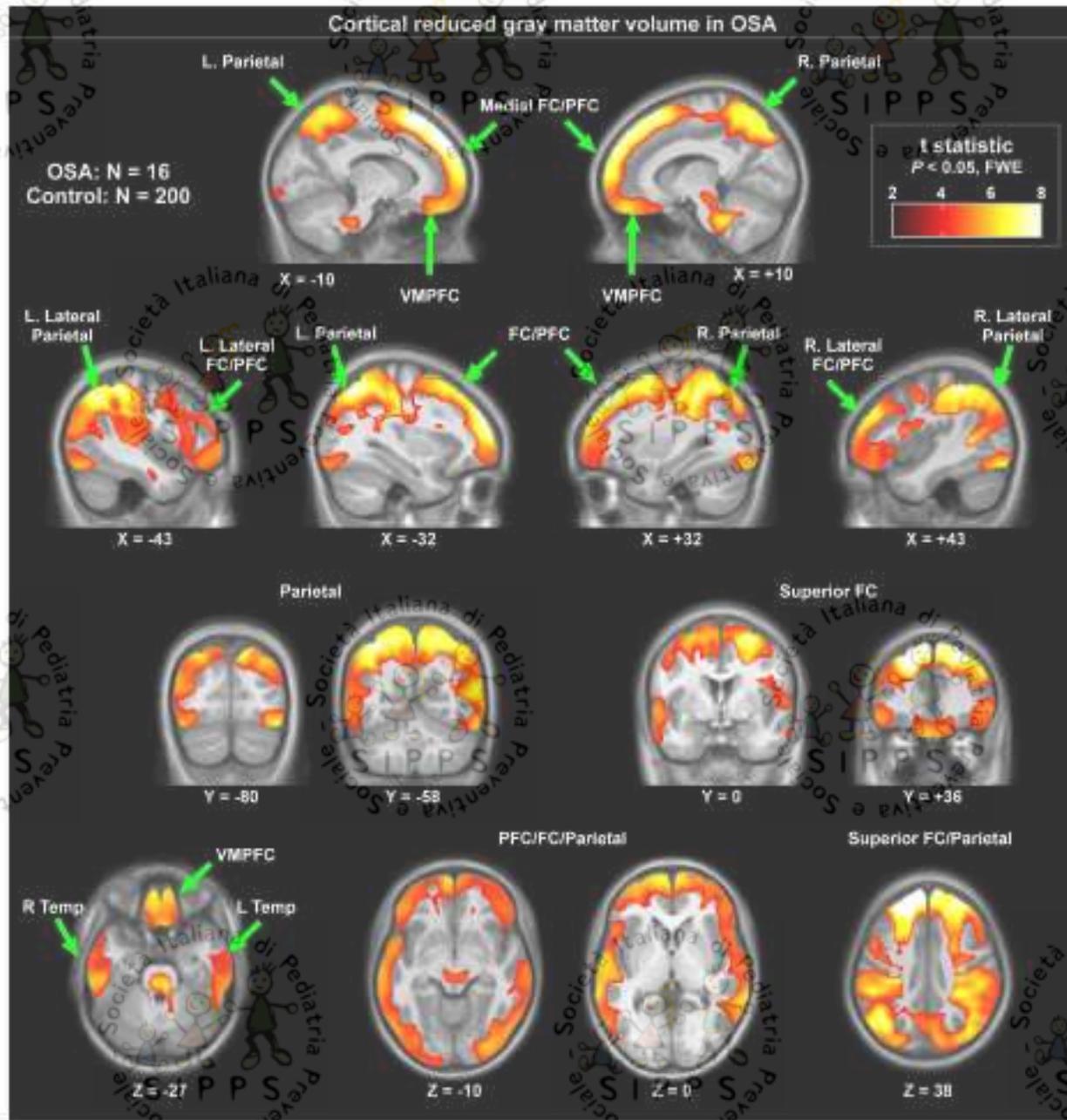
- Migliora la latenza del sonno (1 grammo)
- Aumenta SWS (250 mg)
- Per i terrori del sonno efficaci dosi 2 mg/Kg per 30 giorni

Nei soggetti OSAS non obesi...

- Efficacia nel rimodulare parzialmente la macrostruttura del sonno (dose 200 mg)
- Efficace per RDI $<5/h$ e $SpO_2 >95\%$
- Inefficace nei soggetti con CAI $>3/h$
- Inefficace nei soggetti obesi con OSAS e sindrome metabolica

Philby MF, et al. Sci Rep. 2017 Mar 17;7:44566. doi: 10.1038/srep44566



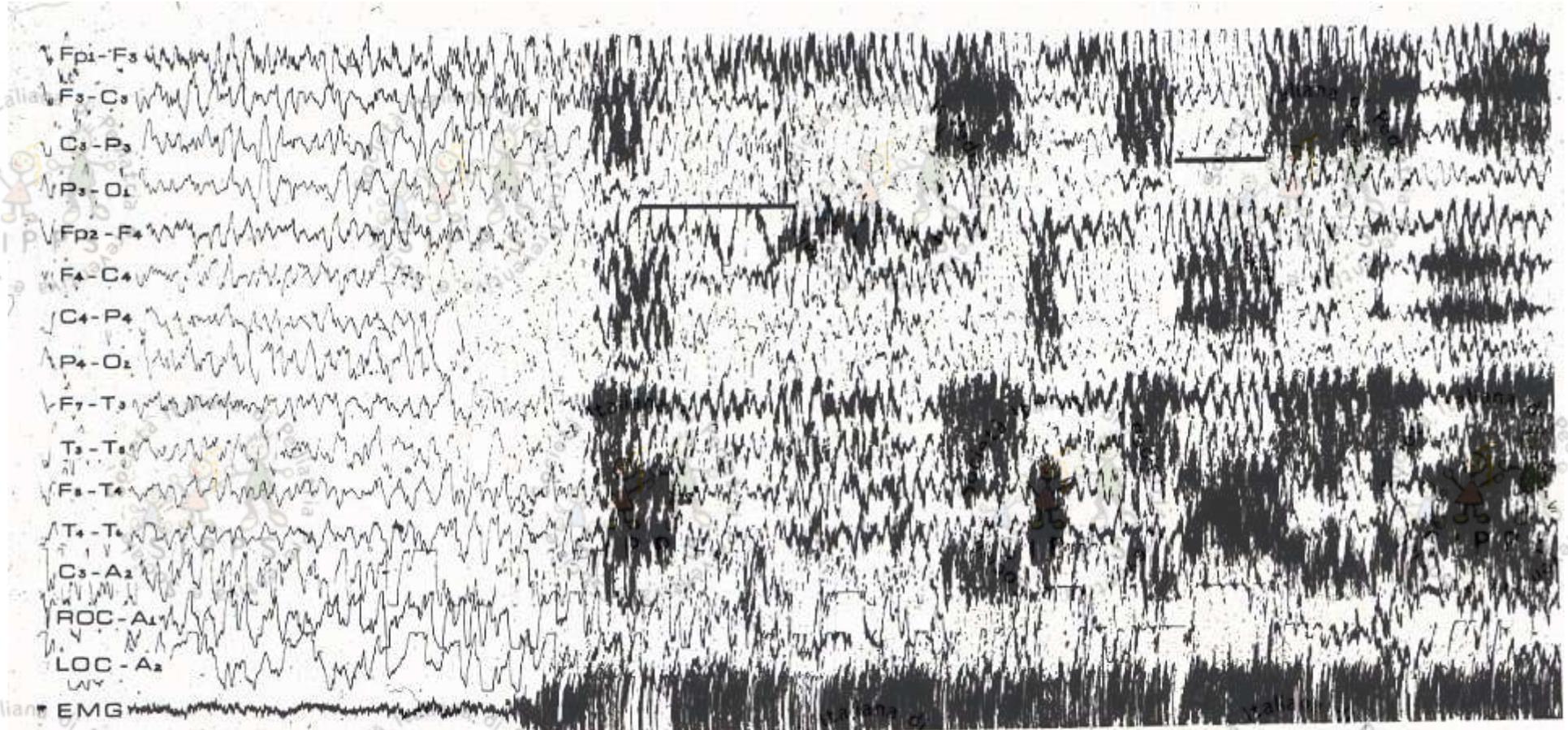


The background of the slide is a repeating pattern of the SIPPSS logo. Each logo is circular and contains the text 'Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale' around the perimeter and 'SIPPSS' in the center. The logo also features three stylized figures: a blue baby, a pink girl, and a green boy, all holding hands.

Parasonnie

- Eventi comportamentali indesiderabili e complessi che si verificano nel sonno o in relazione a un arousal. Tali eventi sono la manifestazione di un attivazione del SNC trasmessa alla muscolatura scheletrica e al SNV.
- Si verificano principalmente nelle fasi di transizione tra uno stato e l'altro
- Non alterano significativamente la struttura del sonno
- Evoluzione benigna (risoluzione spontanea entro l'adolescenza)

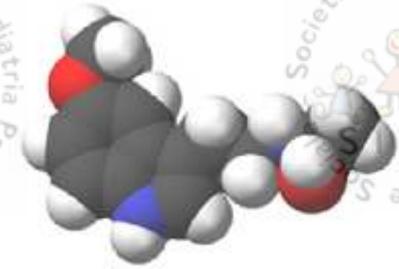
- Stimolo interno che determina un arousal, il quale provoca un risveglio parziale che mantiene le caratteristiche del sonno e della veglia.
- Disfunzione del sistema serotoninergico.
- Fattori predisponenti:
 - Familiarità
 - Deprivazione di sonno
 - Stimoli uditivi, visivi e tattili
 - Farmaci
 - Apnea ostruttiva
 - RGE
 - Disturbi psicologici, eventi stressanti, abuso nell'infanzia



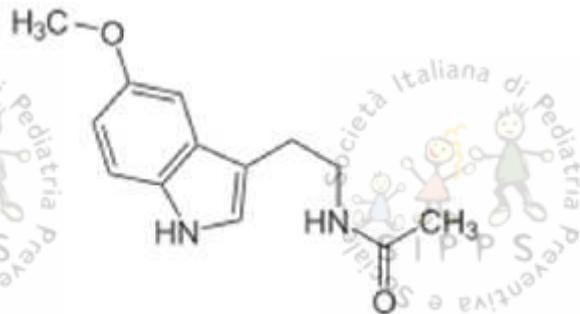
Guilleminault et al., 1995

Se più frequenti di 3/settimana con rischio di incidenti

- **5-OH-triptofano (50-100 mg prima di coricarsi): agisce positivamente sul sistema serotonergico, non altera il sonno ed privo di effetti collaterali.B**
- Benzodiazepine (Diazepam 0,1-0,3 mg/kg o clonazepam 0,01-0,05 mg/kg prima di coricarsi): stabilizzano il sonno e sopprimono gli stadi 3-4 NREM
- Antidepressivi triciclici (imipramina 0,5-2,5 mg/kg prima di coricarsi): molti effetti collaterali

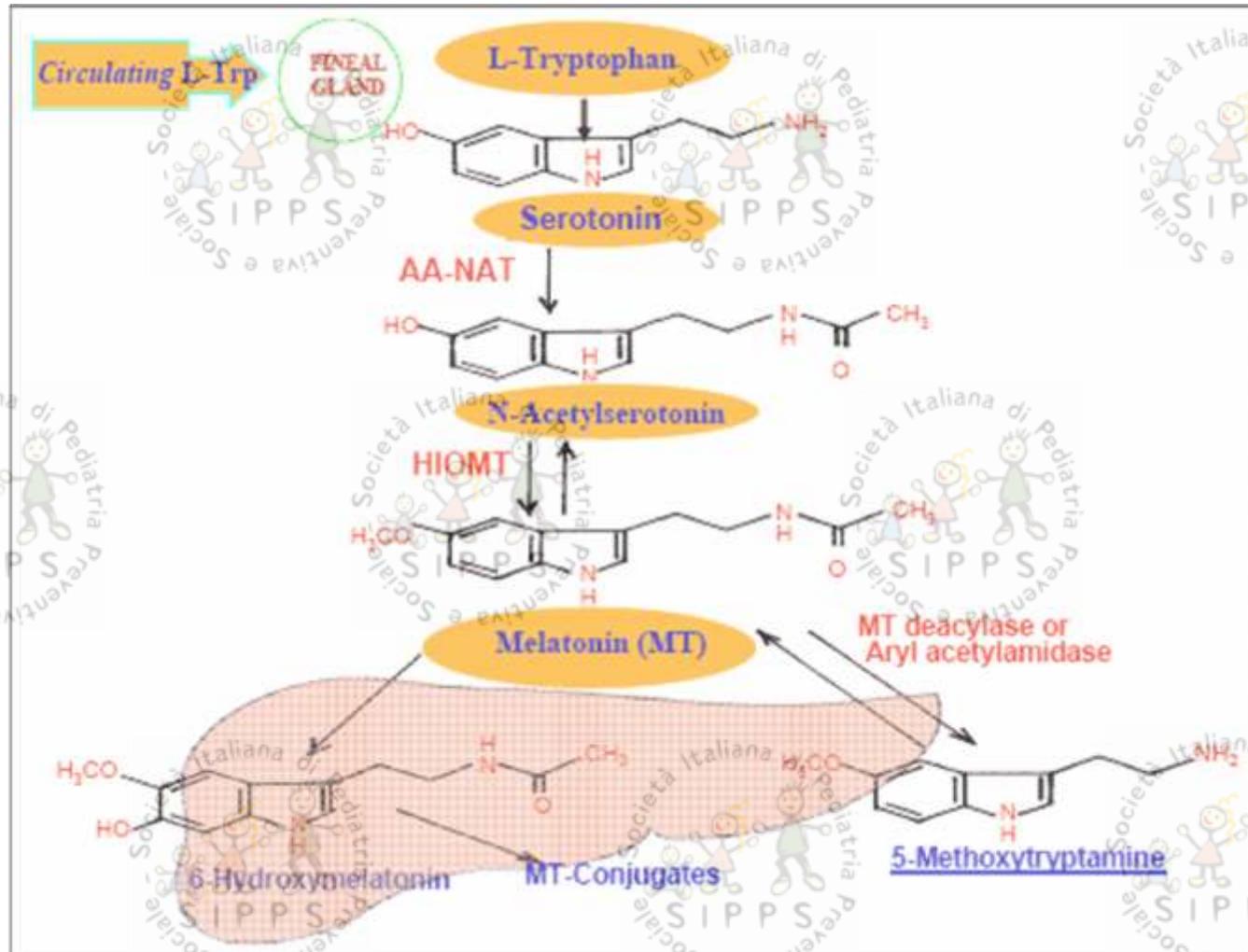


- Melatonina (N-acetyl-5-methoxytryptamine) ormone secreto dalla pineale, secondo un ritmo circadiano.
- Altri organi non endocrini la producono secondo un ritmo non circadiano (pelle, intestino, linfociti, neutrofili, retina, pancreas, midollo osseo, placenta)
- Metabolizzata nel fegato dal citocromo P450
- Metaboliti escreti nelle urine



(Tan et al., 2007; Journal of pineal research 42, 28-42).

Metabolismo



Filogenesi

Fuori dal regno animale, scoperta nell'alga unicellulare *Lingulodinium polyedrum*

L'occhio parietale si trova anche nelle rane, nelle lamprede, così come alcune specie di pesci, (tonno, squali).

Fotosensibile, formato di coni, ma privo di cornea e cristallino, organo fotorecettore è capace di localizzare la luce e di discriminare le lunghezze d'onda, connesso alla ghiandola pineale e coinvolto nella termoregolazione.

In Uccelli e Mammiferi l'organo parietale (ma non la ghiandola pineale) è oggi assente.





Fisiologia



Coinvolta precocemente nello sviluppo attraverso un effetto diretto sulla placenta

Induce lo sviluppo neuronale e della glia

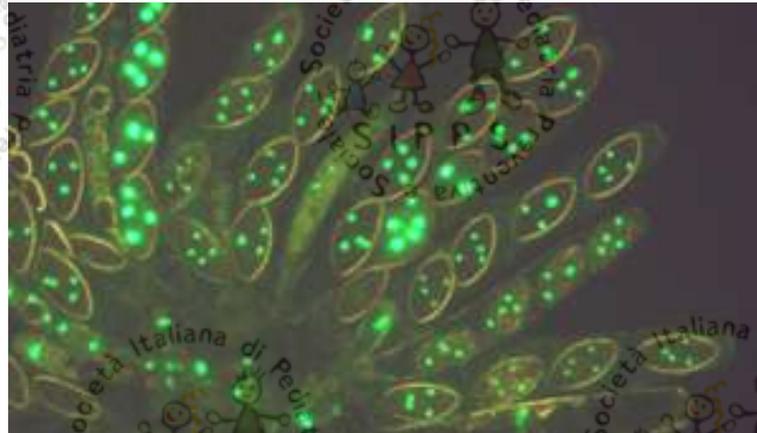
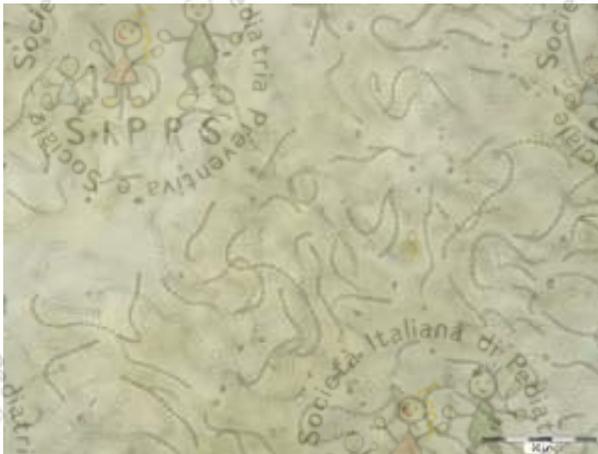


Regola precocemente lo sviluppo dei ritmi circadiani

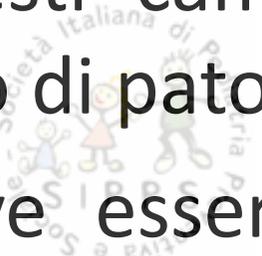


Regola gli stati di vigilanza tramite i recettori MT1 (REM) e MT2 (NREM)

- Tutte le forme di vita presentano una ritmicità nelle attività metaboliche e biologiche
- Tutti regolati a livello della trascrizione genetica in maniera complessa e articolata



- Il ritmo sonno/veglia Umano e i ritmi biologici correlati si modificano dalla infanzia all'età adulta
- L'adolescenza è caratterizzata da specifici cambiamenti in tali pater legati alla pubertà e allo sviluppo neuropsicologico

- 
- 
- 
- 
- Le modifiche nel ritmo circadiano sono associate a fattori dietetici, attività fisica, esigenze scolastiche
 - Molti di questi cambiamenti sono implicati nello sviluppo di patologie organiche e mentali
 - Il sonno deve essere considerato come un fattore protettivo o precipitante
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Modifiche nella durata del sonno

- Un ritmo sonno/veglia stabile e consolidato si verifica non prima dei 6 mesi di vita con la maggioranza della veglia attiva durante il giorno
- Dall'infanzia all'adolescenza questo pattern continua a modificarsi e consolidarsi con un decremento della frequenza e durata dei sonnellini diurni

- 
- 
- 
- 
- La durata del sonno decresce nel corso della vita, aumentando notevolmente il rischio di patologia.
 - 12.8 ore dei neonati alle 11.9 ore a 2–5 anni
 - 9.2 ore a 6–12 anni di vita
 - 8.1 ore a 16 anni
 - 7.5 ore a 24 anni
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

- La diminuzione della durata del sonno dall'infanzia all'adolescenza si accompagna a un fisiologico ritardo di fase
- Questo ritardo diventa molto evidente in adolescenza con un ritardo medio di 5–7 minuti per anno a partire da 7- 9 anni e di 10–17 minuti tra 9-12 anni.

Recettori

- MT1, MT2 sono recettori di membrana, membri della superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G.
- MT3 appartiene alla famiglia delle chinone-reduttasi.



MT1

- Nucleo soprachiasmatico
- Vasi coronarici
- Modulazione dei ritmi circadiani e regolazione del tono vasale a livello cardiaco
- Regola il sonno REM

MT2

- Cervelletto
- Ipotalamo
- Retina
- Reni
- Ovaie
- Vasi cardiaci

MT2

- Processi di fisiologia retinica
- Regolazione dei ritmi circadiani
- Dilatazione dei vasi coronarici
- Risposte infiammatorie nel microcircolo
- Regola NREM

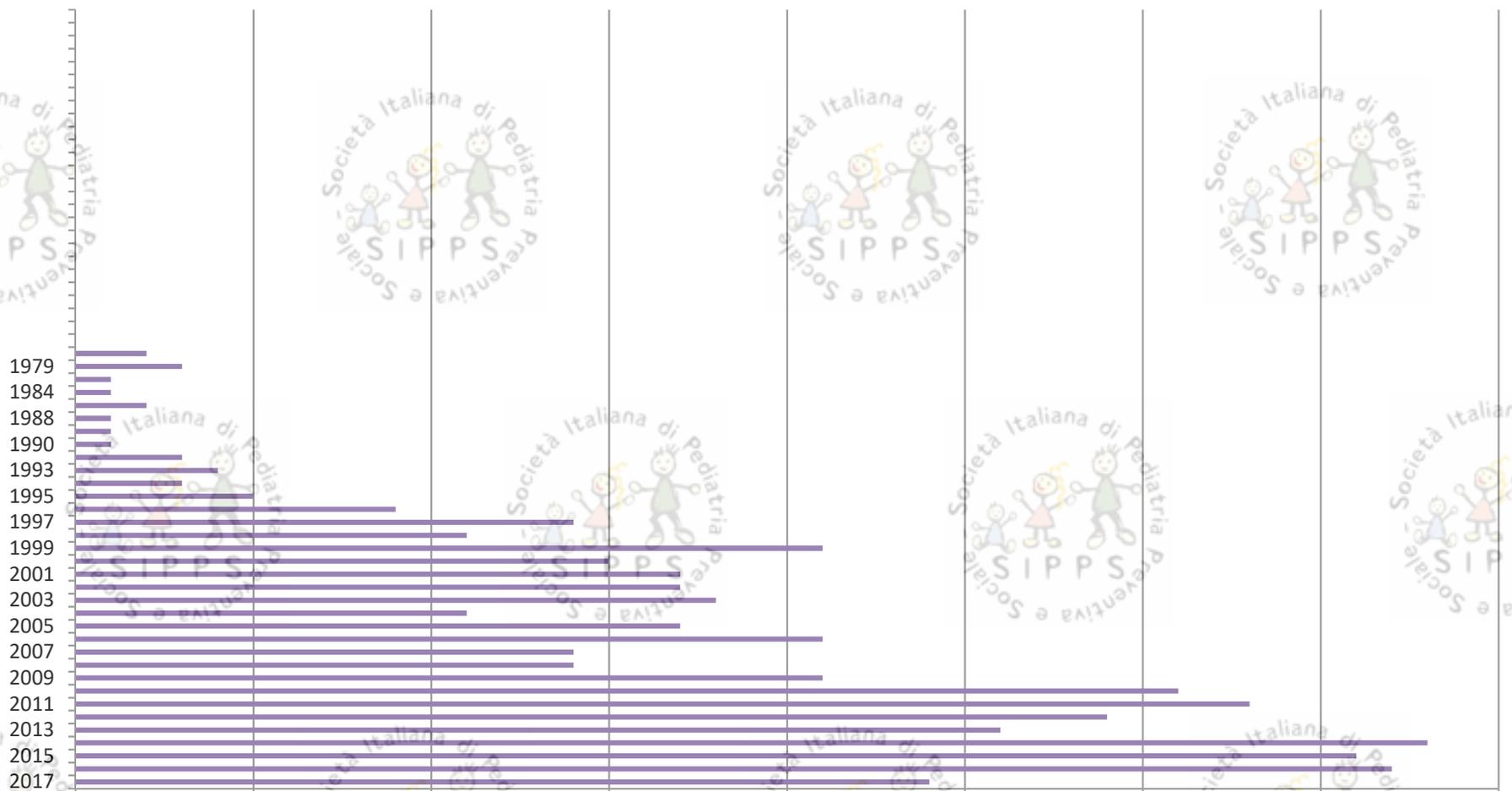
MT3

- Proteina del gruppo delle chinone-reduttasi
- Coinvolto nei processi di detossificazione
- Funzione: regolazione della pressione intraoculare e nelle risposte infiammatorie nel microcircolo

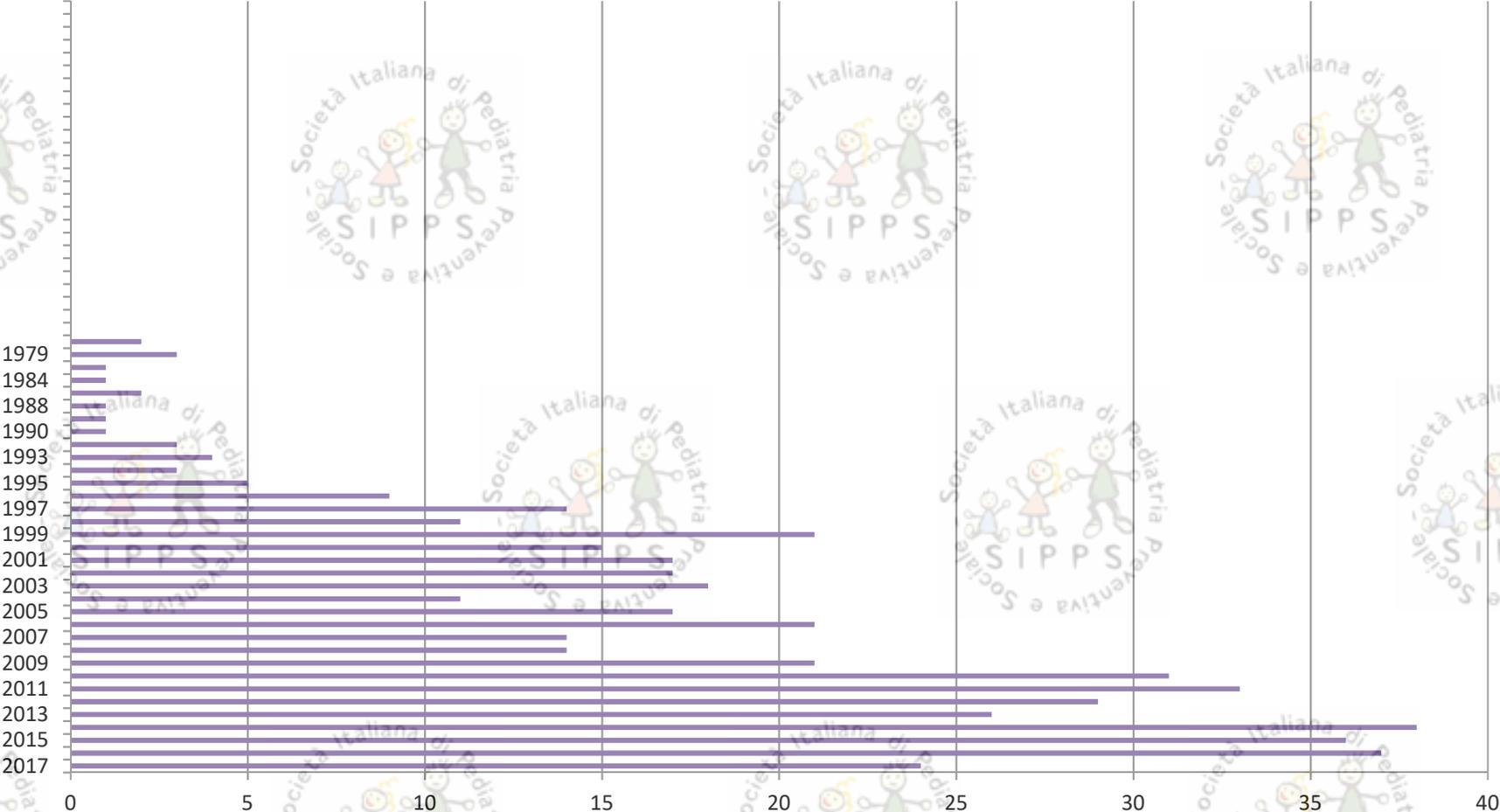
MT3

- Fegato
- Rene
- Cervello
- Cuore
- Tessuto adiposo
- Muscoli scheletrici
- Polmone
- Testicoli
- Intestino
- Milza

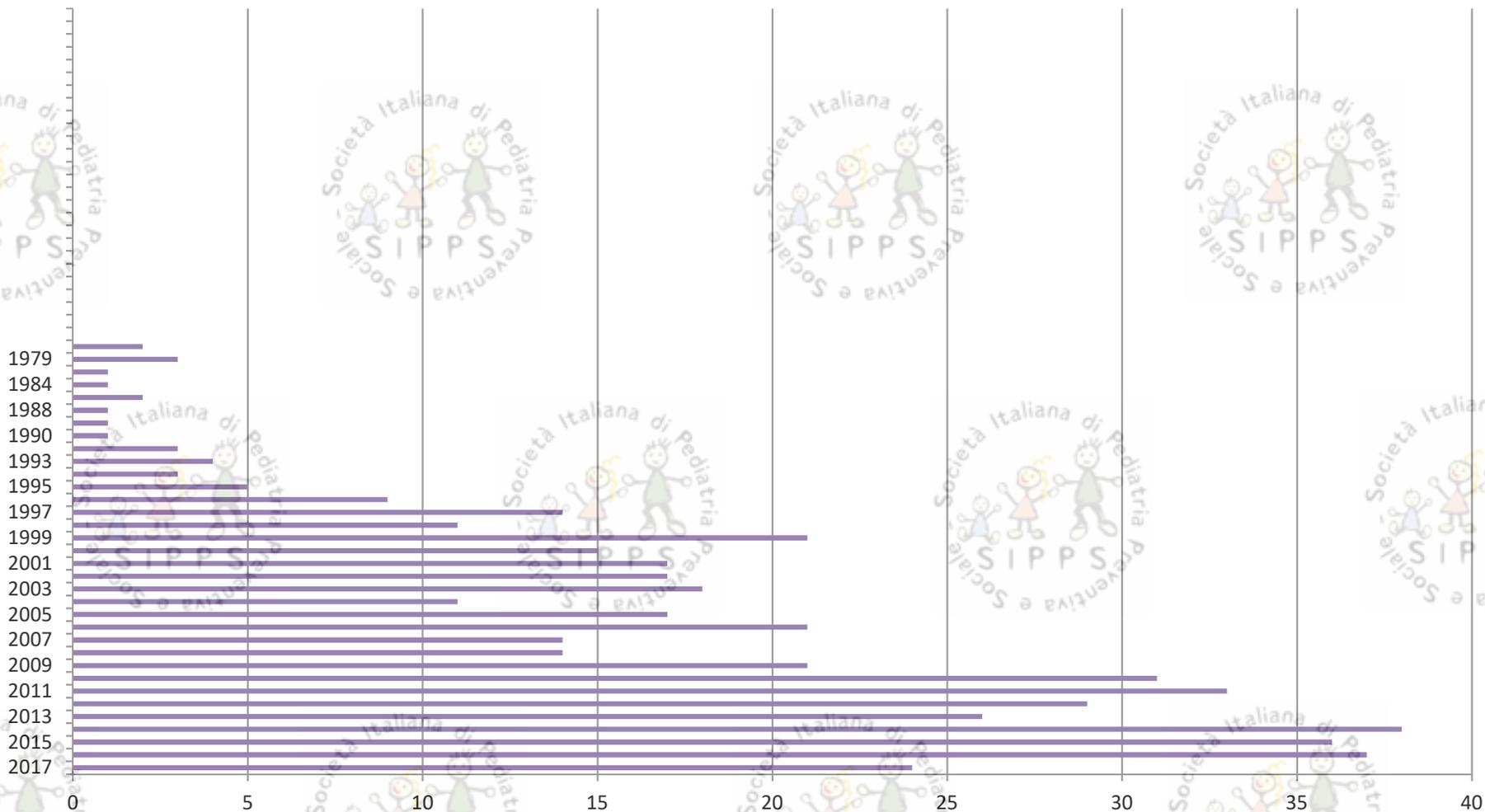
Melatonin: 22679 articoli



Melatonin AND Sleep: 3846 articoli



Melatonin AND Sleep AND Children: 501



Secrezione di melatonina nelle età della vita

- Secreta in maniera circadiana
- Livelli più alti di secrezione in tutte le specie di notte
- L'attività dell'enzima N-acetiltransferasi (NAT) aumentata da 30- a 70 volte di notte e limita la velocità nella sintesi di MEL
- La durata di l'oscurità determina il periodo di secrezione MEL.

- Nell'Uomo, l'insorgenza di un ritmo circadiano della biosintesi MEL appare fra 6 e 8 settimane di età
- Picco di secrezione tra i 4 ei 7 anni
- Calo della secrezione a 15-18 anni
- In età senile ulteriore diminuzione marcata, effetto della degenerazione del sistema di controllo circadiano

USI CLINICI

Neuroprotezione

Disassuefazione da BDZ

Supporto in anestesia

Fibromialgia

Sindrome da affaticamento cronico

Sindrome dell'intestino irritabile

Steatosi epatica

Menopausa, Sterilità

Adiuvante in chemioterapia

Patologie CV

The Lancet Neurology, Alex Iranzo et al., 2016; Nature, C. Martinez et al., 2009; Gynecological Endocrinology, Dragojevic et al., 2014; World Journal of Gastroenterology, Siah-Kewin Tien Ho et al., 2014; International Journal of Molecular Sciences, J. Reiter et al., 2015 ; Elsevier, Cardinali et al., 2015, Neeraj Joshi et al., 2014, Wilkinson D. et al., 2016

Utilizzi nel pretermine

- Nei pretermine sindrome da distress respiratorio, displasia broncopolmonare, leucomalacia periventricolare, lesioni cerebrali ipossiche-ischemiche e sepsi neonatali sostenute anche dalla mancanza di un antiossidante naturale
- In pretermine con RDS, MEL riduce la produzione di citochine proinfiammatorie
- MEL a 12 e 24 ore riduce i livelli sierici di malondialdeide (MDA) e rapporto nitrito/nitrato in neonati con asfissia

- Effetti MEL correlati alle sue proprietà antiossidanti e al miglioramento dell'efficacia della respirazione ossidativa mitocondriale
- In neonati con asfissia migliora outcome diminuendo la perossidazione lipidica e PCR, globuli bianchi e neutrofili
- Riduzione dei livelli di IL-6, IL-8, TNF α

Disturbi del neurosviluppo

- Efficacia in trattamenti prolungati (>12 mesi) in autismo, FXS
- Riduzione SOL e aumento TST con 3 mg per 4 settimane
- La dose ottimale in età pediatrica per i disturbi del sonno non ancora stato stabilito
- In generale 3-15 mg in bambini con disturbi del neurosviluppo

Sonno e autismo

Tab. I. Differenze percentuali e OR tra le due popolazioni per le singole categorie di disturbi del sonno: DIMS, disturbi di inizio e mantenimento del sonno; DRS, disturbi respiratori del sonno; DA, disordini dell'arousal; DTVS, disturbi della transizione veglia-sonno; DES, disordini da eccessiva sonnolenza; IPN, iperidrosi notturna

ASD (n = 65) (%)	Controlli (n = 114) (%)	OR	95% IC	Z	p
DIMS	30.77	2.63	16.44 4.655 - 58.088	4.349	< 0.0001
DRS	53.85	10.53	9.92 4.583 - 21.455	5.827	< 0.0001
DA	36.92	8.77	6.09 2.677 - 13.843	4.310	< 0.0001
DTVS	49.23	10.53	8.24 3.813 - 17.817	5.363	< 0.0001
DES	29.23	7.89	4.82 2.027 - 11.45	3.561	0.0004
IPN	23.08	4.39	6.54 2.252 - 18.991	3.453	0.0006
TOT	18.46	3.51	4.82 1.916 - 20.224	3.043	0.0023

Epilessia pediatrica

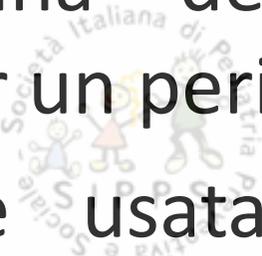
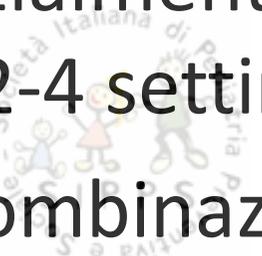
- Utile in add-on a AEDs anche in casi di encefalopatia epilettica
- Utile in add-on nelle forme generalizzate
- Migliora QoL e diminuisce stress parentale
- Necessità di più studi versus placebo-controllati, double-blind e RCT

Melatonina e sonno dosi

- 0.05 mg/kg 1-2 h prima dell'orario di addormentamento diminuisce SOL
- Trattamento a lungo termine (1-4 anni) effetto duraturo positivo sul sonno senza alterare lo sviluppo puberale
- 1 mg al pomeriggio potrebbe diminuire SOL, aumenta la vigilanza diurna in adolescenti insonni

Bambini (>1 anno)

- Dosi iniziale: 2-3 mg somministrati 30-60 minuti prima di coricarsi
- Dosaggio aumentato a 4-6 mg dopo 7-14 giorni
- Dosi 2mg-6mg sono generalmente efficaci
- Massima dose giornaliera: 10 mg

- 
- 
- 
- 
- Se dopo 7-14 giorni non si è verificato alcun effetto, interrompere trattamento e iniziare approfondimento (PSG)
 - La melatonina deve inizialmente essere prescritta per un periodo di 2-4 settimane
 - Deve essere usata in combinazione con tecniche comportamentali
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Tossicità e sovradosaggio

- 5 mg per 12 mesi non induce effetti tossici marcati rispetto al profilo di tollerabilità della molecola
- 300 mg non associati a tossicità acuta importante

Utilizzi clinici in età evolutiva/NPI

Delayed sleep phase syndrome

1-5 mg/notte

Sindrome di Smith-Magenis

3-6 mg/notte

ADHD

3-6 mg/notte

Autismo

1-3 mg/notte

Sindrome di Angelman

0.3 mg/notte

Sindrome di Rett

3-5 mg/notte

Eemicrania

3 mg/notte

Preparazione EEG in sonno

2-20 mg

Bruni O, et al., European Journal of Paediatric Neurology (2014)

Stati carenziali

- Sono identificati tramite misurazione urinaria di 6-sulfometossimelatonina
- Dosabile anche in sangue periferico, saliva, liquor
- In malattie neurodegenerative il ritmo circadiano di secrezione abolito, effetto della degenerazione di SCN
- La distruzione tissutale nella SCN o nella ghiandola pineale che porta alla riduzione della secrezione e ai disturbi del sonno osservata in amartomi giovanili e craniofaringiomi.

Pros

- Mancanza di effetto hangover
- Nessun rischio di tolleranza
- Nessuna dipendenza fisica
- Bassa prevalenza di effetti indesiderati

Cons

- Prescrizione limitata a soggetti in cui i problemi di sonno alterano negativamente la qualità della vita e dove altri metodi di gestione sono inefficaci o impraticabili.
- Effetti a lungo termine sui sistemi endocrini e sulle conseguenze a lungo termine della somministrazione non sono noti.



Red flags



Tutti i bambini sono uguali dal punto di vista del sonno



La melatonina va data all'ora in cui si desidera dormire



È indifferente l'orario di somministrazione della melatonina tanto funziona sempre

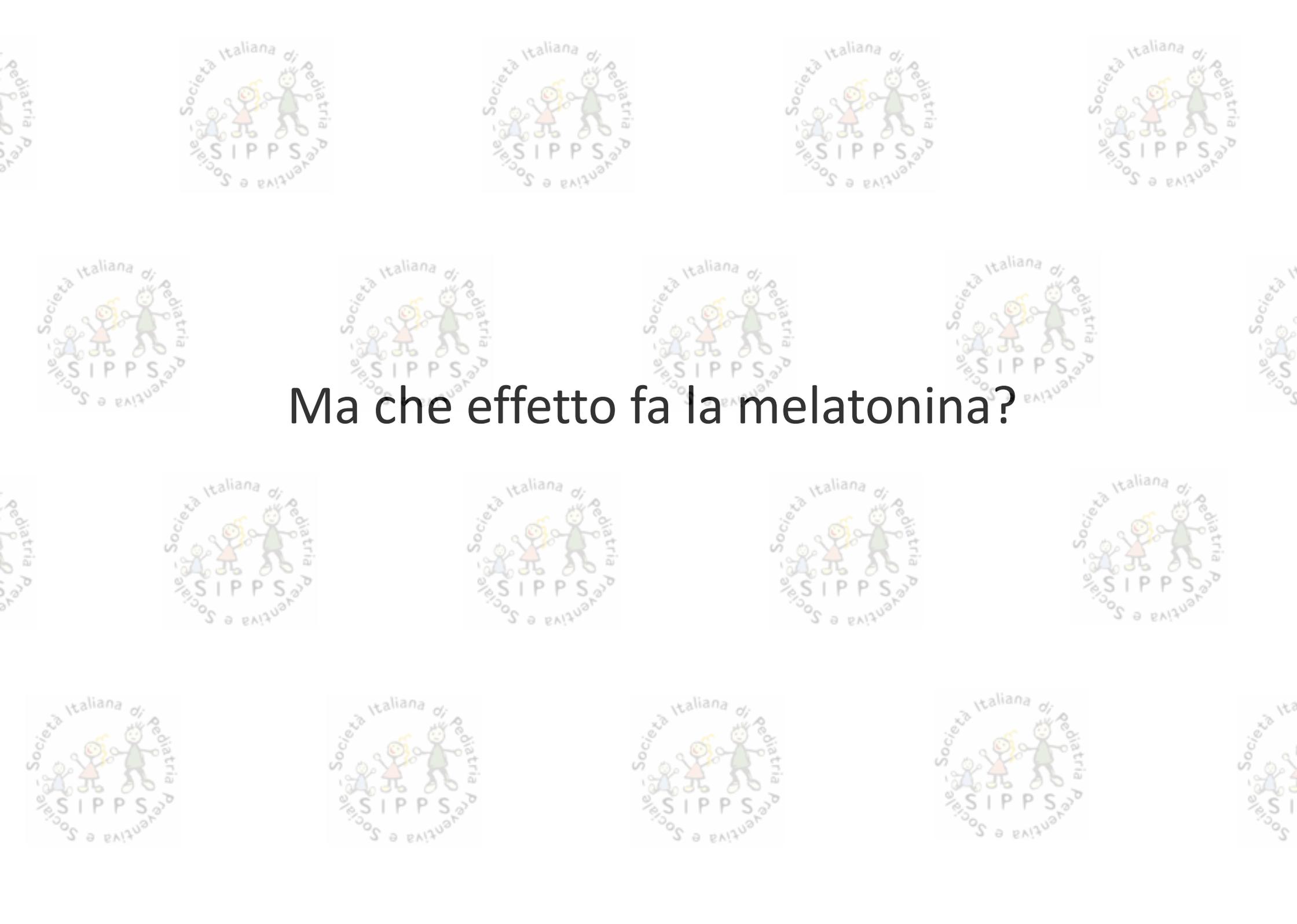


Non c'è una dose: più è meglio funziona

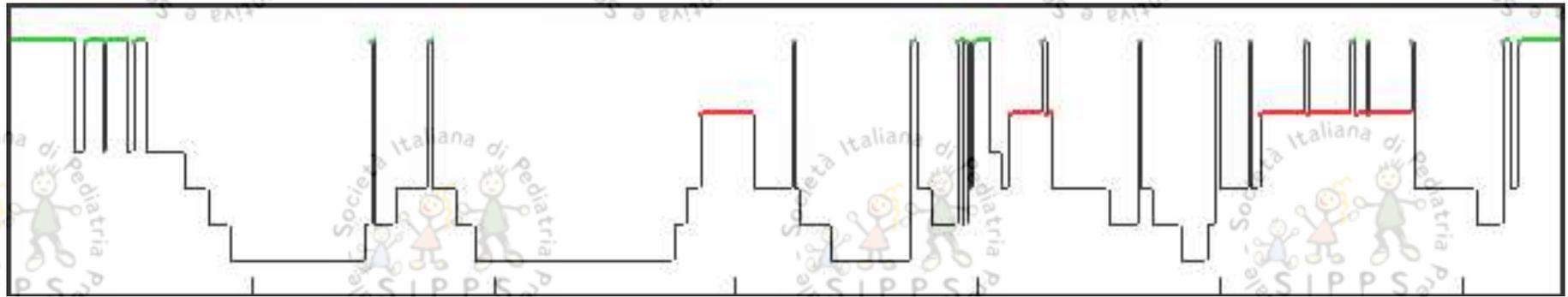
Alimenti che contengono melatonina

- Olio d'oliva 71-119 pg/g
- Pomodoro 1067-1399 pg/g
- Ciliegie 2060-13460 pg/g
- Riso 1006 pg/g
- Semi di senape 189000 pg/g

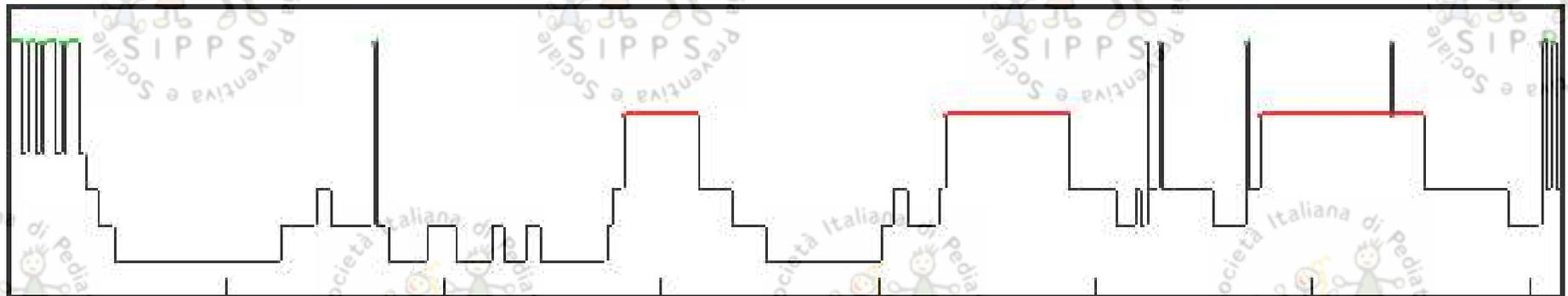
• **ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA!!!**

The background of the slide is a repeating pattern of the SIPPSS logo. The logo is circular and features three stylized figures (a baby, a girl, and a boy) holding hands. The text 'SIPPSS' is written in a large, bold font across the middle of the circle. The full name 'Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale' is written around the perimeter of the circle.

Ma che effetto fa la melatonina?



Notte 1



Notte 2

