13. Aprile

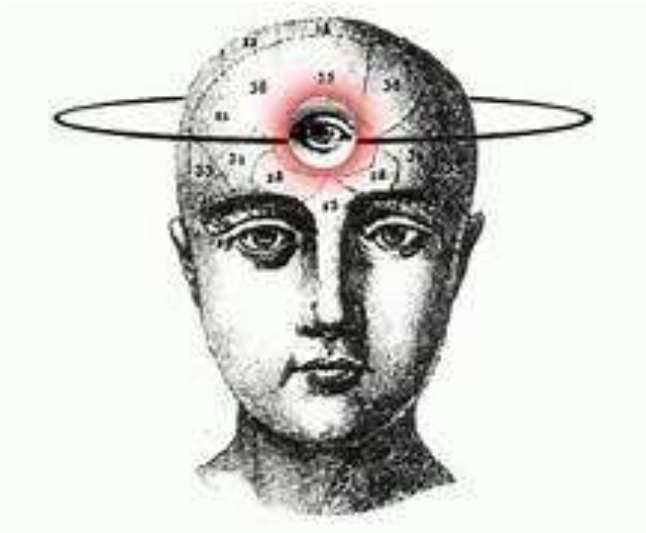
Cardiopatie, pineale, e qualità del sonno

Non potremo mai più odiare chi abbiamo veduto dormire.
Elias Canetti

Nel 1637 Renato Cartesio nel suo *Discours de la méthode pour bien conduire sa raison, et chercher la verité dans les sciences,* ipotizzò che la *ghiandola pineale* fosse la sede dell'anima.

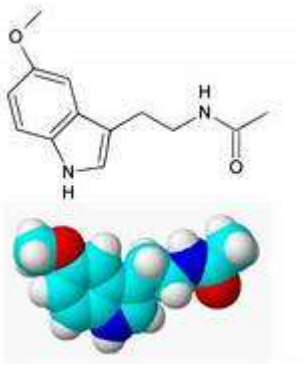
Attualmente numerose conferme scientifiche convalidano il profondo interesse di Cartesio per la *ghiandola pineale*, apprezzandone il ruolo come parte del sistema del ritmo circadiano. D'altra parte, le informazioni biografiche suggeriscono che Cartesio avesse un'aberrazione del ritmo circadiano (fase del sonno ritardata). Per coincidenza, questo ha fatto sì che una delle cose più importanti della sua vita privata e una delle aree più significative della sua ricerca si intersecassero in modo trascurato.
Damjanovic A et al Descartes and His Peculiar Sleep Pattern. J Hist Neurosci. 2015;24(4):396-407.

A proposito della Pineale
In profondità sotto le cortecce cerebrali, un occhio rudimentale misura e tiene il tempo. In un certo senso, la ghiandola pineale è territorio dell'oftalmologia.



Poche situazioni cliniche attirano l'attenzione dell'oftalmologo sulla ghiandola pineale: calcificata in età avanzata e quindi radiopaca, è stata storicamente un importante *marker radiologico* dello spostamento della linea mediana alla radiografia normale.
L'allargamento della pineale da parte del tumore può ostruire l'acquedotto cerebrale causando *papilledema* o danneggiare le strutture tettoniche vicine causando la *sindrome di Parinaud*.
Solo molto raramente ci viene ricordata la sua origine filogenetica come terzo occhio, quando una mutazione nei suoi fotorecettori modificati provoca il *"retinoblastoma trilaterale".*

Il suo prodotto, l'ormone **melatonina** è stato oggetto di intense ricerche e risulta essere una molecola di fondamentale importanza per molti sistemi fisiologici piuttosto disparati nel corpo umano, compreso l'occhio.



La **melatonina** svolge un ruolo chiave nell'impostazione del ciclo quotidiano sonno-veglia (ritmo circadiano), rilasciata dalla ghiandola pineale, è fondamentale per il mantenimento di un ritmo circadiano sano e il suo livello più alto nel sangue si osserva normalmente durante l'oscurità

Piuttosto che i bastoncelli ed i coni, *i pinealociti* sono un sottogruppo scoperto di recente di cellule gangliari retiniche fotosensibili, che è responsabile della mediazione dei cicli luce-buio, regolando così la secrezione di melatonina. Uno dei correlati del ritmo circadiano del rilascio di melatonina è il ritmo abituale del sonno.

I ricercatori del *Department of Ophthalmology, British Columbia Children's Hospital di , Vancouver,* hanno dimostrato che I pazienti con disturbi del ritmo circadiano del sonno, inclusi alcuni pazienti ciechi senza soppressione della melatonina indotta dalla luce, traggono beneficio dal trattamento con melatonina.
Brennan R, Jan JE, Lyons CJ. Light, dark, and melatonin: emerging evidence for the importance of melatonin in ocular physiology. Eye (Lond). 2007 Jul;21(7):901-8.

Tuttavia, una riduzione dei livelli notturni di **melatonina** è stata osservata nel 1995 su ***Lancet*** in pazienti e modelli animali con *malattie cardiache* e si ipotizzò che sarrebbe potuto essere responsabile di *disturbi del sonno* associati, inclusa la difficoltà di *iniziare e mantenerlo.*

Oggi è noto che i pazienti con malattia coronarica presentano un aumento della escrezione della ***noradrenalina urinaria*** notturna. Poiché la **melatonina** sopprime *l'attività simpatica*, sono state valutate le sue concentrazioni sieriche durante la notte (0200 h) in 15 pazienti con malattia coronarica.
La **melatonina** risultava significativamente più bassa nei pazienti rispetto a 10 controlli sani *(mediana 7,8 [intervallo interquartile 6,5-11,8] vs 36,2 [32,2-42,5] pg/mL, p < 0,0001).*
Pertanto, la ridotta secrezione notturna di melatonina sembrava fortemente associata a *malattia coronaria*, a dimostrazione che l'interruzione del ciclo fisiologico sonno-veglia e bassi livelli di melatonina spesso accompagnano le malattie cardiache, tuttavia il meccanismo sottostante è rimane “enigmatico”
Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. Lancet. 1995 Jun 3;345(8962):1408.

Oggi, 21 luglio, il team di ricercatori del *Institute of Pharmacology and Toxicology, dell'Università di Monaco pubblica su* ***Science*** il report

Pichler P et al.

Immune-mediated denervation of the pineal gland underlies sleep disturbance in cardiac disease.

Science. 2023 Jul 21;381(6655):285-290.

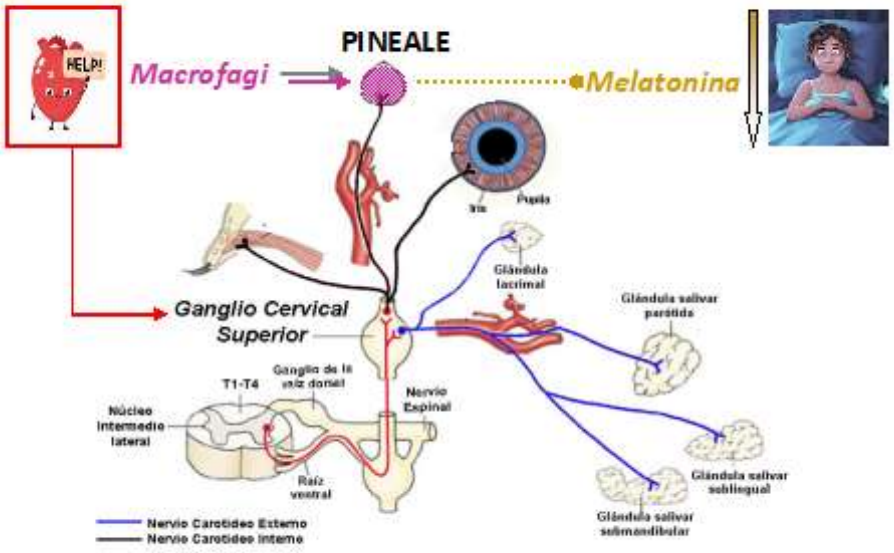
Che focalizza l'attenzione sul ruolo svolto dai ***gangli cervicali superiori(SCG).***La immuno tipizzazione negativa degli assoni simpatici afferenti alla ghiandola pineale in reperti autoptici e in modelli murini con malattie cardiache ha rivelato una sostanziale denervazione rispetto ai controlli.

Attraverso il *sequenziamento spaziale, unicellulare*, nucleare e di massa dell'RNA ha confermato il coinvolgimento diretto dei ***gangli cervicali superiori***, che presentano in corso di malattie cardiache un accumulo di ***macrofagi infiammatori***, ***fibrosi*** e conseguente perdita selettiva dei neuroni che innervano la ghiandola pineale. La deplezione (esaurimento) dei ***macrofagi*** a livello gangliare Impedisce la denervazione e ripristina la secrezione fisiologica di melatonina.

In sintesi **la malattia cardiaca porta ad una denervazione simpatica immuno mediata della ghiandola pineale, associata ad una diminuzione della melatonina circolante, causando interruzione/interferenze del sonno.**

Questi dati forniscono un ulteriore legame tra malattie cardiache e disturbi del sonno e identifica un'ulteriore connessione tra il sistema immunitario e la funzione simpatica ed il coivolgimento diretto del ganglio cervicale superiore

Cardinali DP, Vacas MI, Gejman PV, Pisarev MA, Barontini M, Boado RJ, Juvenal GJ. The sympathetic superior cervical ganglia as "little neuroendocrine brains". Acta Physiol Lat Am. 1983;33(3):205-21. PMID: 6324543.



I gangli cervicali superiori (SCG) forniscono l'innervazione simpatica alla ghiandola pineale, ai vasi sanguigni cefalici, al plesso coroideo, all'occhio, al corpo carotideo e alle ghiandole salivari e tiroidee. La rimozione dei gangli provoca diversi cambiamenti neuroendocrini nei mammiferi, tra cui l'interruzione dell'equilibrio idrico nei ratti pituitari con gambo sezionato e l'alterazione del normale controllo fotoperiodico della riproduzione e della funzione tiroidea

Allegato

Melatonina Dossier

Department of Ophthalmology,
British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada.

Brennan R, Jan JE, Lyons CJ.

**Light, dark, and melatonin:
emerging evidence for the importance
of melatonin in ocular physiology.**

Eye (Lond). 2007 Jul;21(7):901-8.

Alla melatonina, identificata per la prima volta alla fine degli anni '50, è stato dato il nome per riflettere il suo effetto di aggregazione dei granuli di melanina. 1 Questa antichissima molecola esiste in organismi semplici e primitivi come i procarioti e complessi come gli esseri umani. 2 Agisce come scavenger di radicali liberi e antiossidante, forse la sua funzione iniziale 2-3,5 miliardi di anni fa. Da allora le sue azioni si sono diversificate in organismi sempre più complessi e vanno dagli aggiustamenti circadiani, 3 a una funzione nella riproduzione stagionale. 4 Agisce sul nucleo soprachiasmatico per modificare i tempi del sonno, causando relativa ipotermia, 5 e nella retina, distacco del disco bastoncello. 6

Sebbene la melatonina sia presente in alimenti come frutta, verdura e grano, 7 la melatonina ingerita con una dieta normale non contribuisce in modo significativo ai livelli circolanti. Invece, è prodotto principalmente dalla ghiandola pineale, e anche la retina, il cristallino 8 , l'iride 9 , il corpo ciliare, la ghiandola lacrimale 10 , la pelle 11, il cristallino 12 e l'intestino 13 ne producono piccole quantità. Viene sintetizzato attraverso la conversione del triptofano in serotonina, quindi in *N* -acetilserotonina e infine in melatonina (o *N* -acetil-5-metossitriptamina). 14 Due enzimi, arilalchilammina *N* -acetiltransferasi (NAT) e idrossiindolo-*O* -metiltransferasi catalizza le fasi di limitazione della velocità.

La concentrazione sierica di melatonina varia con l'età: i neonati normali secernono molto poco ma i livelli aumentano poco dopo e diventano circadiani a circa 2-3 mesi di età, 15 in coincidenza con un ritmo sonno-veglia più ritmico. Le concentrazioni diurne rimangono basse per tutta la vita , ma le concentrazioni notturne raggiungono il picco negli esseri umani tra 1 e 3 anni di età, riducendosi gradualmente durante la pubertà a causa della diluizione del volume corporeo aumentato. 17 La variazione diurna persiste nell'età adulta con livelli sierici di picco che si verificano tra le 2:00 E le 4:00 . Alla fine, in età avanzata, questo importante picco notturno si attenua notevolmente. 18

Leggero controllo della secrezione di melatonina pineale

Da tempo si sospetta che diversi fotorecettori sostengano la vista e la produzione di melatonina. Pertanto, alcune persone cieche senza riflessi luminosi della pupilla hanno la soppressione della secrezione di melatonina indotta dalla luce; i loro occhi hanno più di una funzione cosmetica in quanto non segnalano l'insonnia. 19 Al contrario, i pazienti ciechi senza soppressione della melatonina indotta dalla luce hanno disturbi del sonno.

Un fotorecettore "senza bastoncelli" e "senza coni" è stato sospettato quando si è scoperto che topi transgenici privi sia di bastoncelli che di coni avevano orologi sensibili alla luce. 20 Inoltre, la luce blu monocromatica di lunghezza d'onda di 446-477 nm è risultata essere l'input più forte per la regolazione della melatonina nei soggetti sani, suggerendo che un fotopigmento distinto da quello dei bastoncelli e dei coni fosse responsabile della regolazione della melatonina. 21

Il misterioso fotorecettore coinvolto nella regolazione della melatonina è stato identificato un paio di anni fa: è la cellula gangliare della retina. 22 Un totale dello 0,2% delle cellule gangliari della retina contiene melanopsina e

risponde direttamente alla luce anche se isolata farmacologicamente o fisicamente da altri neuroni della retina. 23 Oltre ad essere intrinsecamente fotosensibili, sono attivati da bastoncelli e coni e hanno un insolito campo recettivo opposto al colore in cui una risposta Off mediata da cono S è antagonista a una risposta On mediata da cono (L+M). 23 Le reti dendritiche di queste cellule gangliari retiniche fotosensibili coprono vaste aree della retina con densità di picco nella retina parafoveale. 23 Reagiscono lentamente ma in modo tonico ai cambiamenti di luminanza24 e la stimolazione dell'emiretina nasale provoca la massima soppressione della melatonina negli esseri umani. 25 Nel topo, i fotorecettori dei bastoncelli e dei coni diventano sensibili alla luce solo il 10° giorno postnatale, mentre le cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili che esprimono la melanopsina sono sensibili alla luce dalla nascita. 26 Queste cellule gangliari retiniche fotosensibili sono direttamente collegate a (1) il nucleo soprachiasmatico per il fototrascinamento circadiano, (2) il corpo genicolato laterale che può contribuire alla percezione visiva cosciente, 23 e (3) il nucleo pretettale olivare per guidare il riflesso della luce pupillare.

Si pensa che almeno un altro fotopigmento debba essere coinvolto nel trascinamento del ritmo circadiano chiaro-scuro perché i topi senza melanopsina hanno uno sfasamento luminoso attenuato ma registrabile nei ritmi circadiani. Anche la deplezione di vitamina A (dannosa per la melanopsina, i bastoncelli e il funzionamento dei coni) non degrada le risposte pupillari alla luce e il trascinamento circadiano al ciclo luce-buio, e non tutte le cellule gangliari che proiettano al nucleo soprachiasmatico contengono melanopsina.

Attualmente, i criptocromi che funzionano in luce blu sono considerati probabili candidati. 27 I criptocromi subiscono un cambiamento conformazionale all'esposizione alla luce 28 e sono coinvolti nell'induzione sensibile alla luce di c-*fos* (un marker per la fototrasduzione circadiana) nel nucleo soprachiasmatico. 27

L'input fotico al nucleo soprachiasmatico non è l'unico modulatore dei ritmi circadiani e della secrezione di melatonina. Il nucleo soprachiasmatico contiene cellule eterogenee e fa parte di una vasta rete neurologica che riceve e invia messaggi sinaptici e neurochimici. I craniofaringiomi possono causare danni al nucleo soprachiasmatico. I pazienti affetti oltre ad avere neuroendocrinopatie, possono avere alterazioni dei loro cicli sonno-veglia e delle capacità cognitive. 29

La base genetica del cronometraggio è stata recentemente chiarita: si basa su un sistema a ciclo di feedback in cui un gene produce una proteina che inibisce l'attivazione di quel gene. L'orologio circadiano del topo dipende da un insieme complesso di cicli di feedback trascrizionali genetici positivi e negativi interagenti che coinvolgono fattori trascrizionali denominati Clock e BMAL1/Mop3, 30 geni a tre periodi e due geni criptocromici. 31 È probabile che numerosi altri geni non ancora identificati siano coinvolti nella generazione del ritmo. Sebbene sia stato dimostrato che alcuni altri tessuti dei mammiferi generano indipendentemente ritmi circadiani, sembra che il nucleo soprachiasmatico sia il principale regolatore dei comportamenti circadiani. 30

Neuroanatomia

Nei mammiferi, le componenti della produzione del ritmo circadiano della melatonina sono distribuite in tre diverse aree, tutte nel diencefalo: i fotorecettori sono nella retina, l'oscillatore endogeno (l'"orologio interno" che determina la durata del ciclo) nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e l'effettore neuroendocrino nella ghiandola pineale che produce la melatonina in uno schema ritmico.

Le fibre del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo seguono la via simpatica per rifornire la ghiandola pineale. Con l'inizio dell'oscurità, queste fibre simpatiche rilasciano noradrenalina per avviare il rilascio intracellulare di serotonina e NAT immagazzinati. 32 I pazienti con simpaticectomia pregangliare a causa di lesioni del midollo cervicale 33 e i diabetici con neuropatia autonomica clinica 34 mancano di un normale ritmo diurno della melatonina. La melatonina ha un'elevata solubilità lipidica 35 e acquosa 36 che le consente di attraversare la barriera emato-encefalica nella circolazione e negli organelli cellulari.

Ritmi circadiani

Gli animali si adattano ai cambiamenti ambientali ritmici come i cicli luce/buio, maree e stagionali. I ritmi circadiani, il cui periodo è di circa 24 ore, sono praticamente onnipresenti e si verificano in cianobatteri, funghi, alghe, piante e animali. 37 Il ritmo circadiano del rilascio di melatonina è responsabile della modifica dei modelli abituali di sonno. Il ciclo giorno-notte modifica questo ritmo. I soggetti tenuti in totale oscurità o illuminazione costante (e alcuni ciechi) tornano a un ciclo intrinseco di secrezione di melatonina compreso tra 24,2 e 24,9 ore. Poiché perdono fino a un'ora al giorno, sono completamente fuori sincronia dopo 2-3 settimane. 38Ci sono due segnalazioni di casi di bambini le cui ghiandole pineali sono state distrutte dai tumori, con conseguente assenza di produzione di melatonina pineale. Entrambi avevano gravi difficoltà di sonno, che sono state corrette con l'integrazione di melatonina. 39 , 40

La luce ha due effetti sulla melatonina: i cicli di luce giorno-notte modificano il ritmo della sua secrezione e brevi impulsi di luce di sufficiente intensità e durata ne sopprimono bruscamente la produzione. 41 Il ritmo circadiano della secrezione pineale di melatonina riflette i segnali che hanno origine nel nucleo soprachiasmatico. 42 Lubkin *et al* . 43 hanno scritto un'eccellente recensione sull'importanza dei segnali inviati attraverso il tratto retinoipotalmico nella sincronizzazione dei ritmi circadiani di cortisolo, ormone della crescita e gonadotropine. Tuttavia, il ritmo della sintesi della melatonina nella retina e nel corpo ciliare è sincronizzato, ma indipendente dal, ritmo della sintesi della melatonina nella ghiandola pineale. 8 , 10Negli uccelli, mantenuti in luce costante con ciascun occhio

alternativamente rattoppato per 12 ore, si è scoperto che i ritmi oculari della melatonina hanno fasi opposte che suggeriscono oscillatori circadiani oculari indipendenti. 44 Anche la pinealectomia non attenua i livelli di melatonina nell'intestino o il suo ritmo circadiano; 45 nei ratti i livelli di melatonina nell'intestino possono essere determinati da quando il mammifero mangia. 46

Melatonina, disturbi del sonno e disturbi della vista

I pazienti che sono ciechi per cause oculari e che hanno cicli sonno-veglia anormali possono trarre beneficio dalla melatonina esogena, così come i pazienti con compromissione della vista corticale e ritardo dello sviluppo neurologico. 47 Questi ultimi hanno un apprezzamento marcatamente diminuito di tutti gli zeitgeber (indizi contestuali che è il momento del sonno), comprese la luce e l'oscurità, e quindi hanno difficoltà a sincronizzare i loro cicli sonno-veglia con l'ambiente.

Il sonno svolge un ruolo importante nella maturazione cerebrale e i disturbi cronici del sonno possono influire negativamente sullo sviluppo di un bambino. 48 , 49 Inoltre, i disturbi del sonno-veglia dei bambini ipovedenti possono sottoporre a stress significativo genitori e fratelli. La melatonina esogena si è dimostrata utile nei bambini ipovedenti con disturbi del ritmo sonno-veglia. 50 È più efficace se somministrato all'ora di coricarsi desiderata, in quanto può avere effetti deleteri sul sonno se somministrato in altri orari. 14 Una diagnosi accurata è fondamentale nel trattamento della melatonina dei disturbi del sonno perché è più efficace per i disturbi del ritmo circadiano del sonno a causa delle proprietà cronobiotiche dell'ormone.

Il trattamento con melatonina inizia con una dose bassa, ad esempio 1-3 mg nei bambini piccoli e 2-4 mg nei bambini più grandi somministrati all'ora di andare a letto desiderata. La dose viene aumentata gradualmente, ogni pochi giorni, fino a quando non si ottiene una risposta soddisfacente (ad es. 6-10 mg). Gli adulti sembrano aver bisogno di dosi più piccole rispetto ai bambini (1-4 mg). I bambini con gravi danni cerebrali e difficoltà croniche del sonno possono richiedere dosi più elevate, anche fino a 15 mg. I medici devono utilizzare la risposta clinica per determinare la dose appropriata.

La melatonina viene eliminata dal corpo entro 3-4 ore, sebbene le formulazioni a rilascio controllato durino più a lungo. Pertanto, il tipo di disturbo del sonno dovrebbe influenzare il tipo di formulazione scelta. Quando il trattamento ha successo dovrebbe essere temporaneamente interrotto dopo 6-12 mesi, per vedere se è ancora necessario. Alcuni individui con gravi disturbi dello sviluppo neuropsichiatrico possono richiedere l'integrazione di melatonina per tutta la vita.

La melatonina si è rivelata utile anche per alleviare il jet lag. Una revisione Cochrane ha concluso che 2-5 mg di melatonina assunti prima di coricarsi dopo l'arrivo sono efficaci e potrebbe valere la pena ripeterli per i successivi 2-4 giorni. 51

L'occhio e la melatonina

Come tutti gli altri tessuti, l'occhio è soggetto all'effetto della melatonina. Inoltre, un certo numero di strutture all'interno dell'occhio lo sintetizzano.

La retina

La retina ha un sistema di feedback mediato dalla luce; la melatonina media i cambiamenti adattivi legati all'oscurità e la dopamina media i cambiamenti legati alla luce. La melatonina è sintetizzata nella retina da una sottopopolazione di fotorecettori a ritmo diurno. 52 Ci sono recettori della melatonina nelle cellule RPE 53 e nello strato plessiforme esterno della retina. 54 Istologicamente la melatonina provoca l'aggregazione della melanina nell'RPE e l'aggregazione dei granuli di pigmento nei cromatofori della coroide. 55 Attiva lo spargimento del disco nei fotorecettori dei bastoncelli, 6 e l'allungamento dei fotorecettori dei coni. 56 La melatonina blocca l'apoptosi dopo ischemia delle cellule RPE indotta sperimentalmente. 57Riduce anche le risposte all'elettroretinogramma, come dimostrato in uno studio crossover in doppio cieco con placebo in cui la melatonina somministrata nel pomeriggio ha soppresso l'ampiezza dell'onda b sia in condizioni fotopiche che scotopiche. 58

La dopamina ha l'effetto opposto alla melatonina e può imitare la luce trascinando e sfasando l'oscillatore circadiano che controlla la ritmicità della melatonina. 59 La melatonina inibisce il rilascio di dopamina retinica attraverso uno specifico meccanismo mediato dal recettore 60 e la stimolazione dei recettori della dopamina sopprime marcatamente l'aumento notturno dell'attività dell'enzima NAT nella retina. 61

Melatonina e pressione intraoculare

La pressione intraoculare (IOP) ha una variazione diurna, il minimo si verifica quando i livelli di concentrazione di melatonina sono più alti, quindi non sorprende che la melatonina sia stata studiata come possibile agente antiglaucoma. I recettori della melatonina sono stati trovati nei processi iride-ciliari nei conigli 62 e localizzati nell'epitelio ciliare non pigmentato nella rana. 54 È stato dimostrato che il NAT, l'enzima limitante della velocità coinvolto nella sintesi della melatonina dalla serotonina, ha una maggiore attività nel complesso radice dell'iride-corpo ciliare durante la notte che al mattino. 63

Gli studi riguardanti l'effetto della melatonina sulla IOP hanno avuto risultati contrastanti. La somministrazione topica di melatonina nei conigli provoca un abbassamento della PIO dipendente dalla dose, che raggiunge il massimo un'ora dopo la somministrazione, l'effetto svanisce nelle 3 ore successive. Esistono tre recettori noti per la melatonina: MT1,

MT2 e MT3. Un agonista selettivo del recettore MT3 applicato localmente abbassa la IOP significativamente più della melatonina, l'effetto che dura oltre 6 ore suggerendo che la melatonina è un agonista parziale del recettore MT3. 64 Al contrario, un altro gruppo di studio che utilizzava la stessa razza di conigli ha riscontrato un aumento della PIO quando la melatonina veniva somministrata per iniezione in una vena a vortice superiore. 65Un terzo studio che ha coinvolto l'infusione intracamerale di melatonina nei gatti ha ridotto la produzione acquosa, ma ha causato una maggiore riduzione del deflusso, con conseguente aumento netto della PIO. 10 Un agonista topico del recettore MT3 ha ridotto la pressione intraoculare nelle scimmie con glaucoma indotto da laser. L'effetto ipotensivo è stato potenziato con dosi ripetute, riducendo la pressione intraoculare di 7,0 ± 1,1 mmHg (media ± SEM) dopo 5 giorni di somministrazione due volte al giorno. 66

Samples *et al* . 67 hanno condotto una serie di esperimenti sugli esseri umani: in uno studio incrociato randomizzato esponendo i soggetti a luce fioca o intensa per 23 ore, hanno scoperto che quelli esposti a luce intensa avevano livelli urinari ridotti di melatonina 6-OH e un calo mattutino attenuato della PIO. In un secondo esperimento randomizzato, hanno somministrato melatonina per via orale a soggetti tenuti in piena luce per 23 ore e hanno scoperto che causava una piccola ma significativa diminuzione della pressione intraoculare. Nel loro terzo esperimento randomizzato, hanno somministrato una dose di melatonina o placebo alle 18:00 e hanno misurato la PIO ogni ora fino a mezzanotte. Quelli a cui era stata somministrata la melatonina avevano una riduzione statisticamente significativa (ma non clinicamente significativa) della pressione intraoculare. 67

Melatonina e il cristallino

La melatonina viene prodotta all'interno del cristallino in un ritmo circadiano, 9 dove agisce come antiossidante; si è scoperto che la melatonina somministrata ai ratti immediatamente dopo la luce ultravioletta-B riduce la formazione di cataratta. 68 Nei ratti depleti di glutatione (cioè ratti sottoposti a stress ossidativo), la melatonina ha anche ridotto significativamente l'incidenza delle cataratte e, inoltre, ha stimolato la produzione di glutatione. 69

La melatonina ha dimostrato di essere un importante antiossidante sia a concentrazioni fisiologiche che farmacologiche. 70 È più efficace del mannitolo e della vitamina E, 71 ed è circa cinque volte più efficace come scavenger del radicale idrossile rispetto al glutatione. 72 Sperimentalmente, è stato dimostrato che la melatonina provoca un certo ripristino dei livelli di vitamina C ed E (antiossidanti non enzimatici) e l'attività della catalasi (un antiossidante enzimatico) nelle cellule esposte allo stress ossidativo. 73 *Studi in vitro* mostrano che la melatonina elimina un comune ossidante: l'ossido nitrico. 74 Protegge anche dai danni cromosomici causati dalle radiazioni ionizzanti e da altri stress ossidativi. 73Mentre la maggior parte degli antiossidanti può funzionare solo all'interno di determinati compartimenti subcellulari, la sua solubilità lipidica 35 e acquosa 36 consente l'accesso a praticamente tutte le parti della cellula.

Melatonina e cornea e sclera

I recettori della melatonina sono stati dimostrati nell'epitelio corneale, nello stroma e nell'endotelio, nonché nella sclera degli occhi di *Xenopus* (rana). 75 L'azione della melatonina attraverso questi recettori è attualmente speculativa. La normale crescita e lo sviluppo della cornea dipendono da un regolare ritmo diurno di luce e buio; i giovani pulcini esposti a illuminazione continua sviluppano un grave appiattimento e ispessimento della cornea. 76 È noto che la crescita della sclera e l'allungamento assiale seguono un ritmo circadiano. 77 Anche le cellule epiteliali della cornea hanno un ritmo circadiano, con un alto tasso mitotico durante la notte e un basso tasso durante il giorno. L'iniezione di melatonina induce un avanzamento di fase del ritmo mitotico corneale in normali condizioni di luce/buio.78 Resta da determinare l'esatto effetto della melatonina esogena su queste importanti caratteristiche oculari e le possibili vie terapeutiche per il trattamento di condizioni così disparate come i difetti epiteliali corneali e la miopia patologica.

Effetti sistemici: esposizione alla luce e cancro al seno

Diversi articoli hanno dimostrato che le donne cieche alla luce hanno un rischio ridotto di sviluppare il cancro al seno. Le persone che vivono in condizioni di scarsa illuminazione ambientale come l'Artico hanno anche una minore prevalenza di cancro al seno. Al contrario, le donne esposte alla luce di notte (es. lavoratrici notturne e turniste) hanno una maggiore incidenza di cancro al seno. Un calo simultaneo dei livelli sierici di melatonina con l'aumento della crescita del tumore è stato dimostrato in pazienti con carcinoma mammario preoperatorio. 79 La diminuzione della secrezione di melatonina è stata osservata anche in pazienti con altri tipi di cancro. 80 Sia i livelli fisiologici che quelli farmacologici di melatonina somministrata dimostrano proprietà oncostatiche. 81La ricerca futura potrebbe consentirci di valutare cosa è e cosa non è un livello sicuro di esposizione alle luci notturne.

Farmacocinetica

La melatonina somministrata per via orale viene rapidamente assorbita: assorbimento a emivita di 24 min. La sua biodisponibilità varia ampiamente: i soggetti normali a cui sono stati somministrati 80 mg di melatonina avevano concentrazioni sieriche di melatonina comprese tra 350 e 10.000 volte superiori al normale picco notturno 60-150 minuti dopo. 82 La melatonina assorbita viene rapidamente metabolizzata, principalmente nel fegato, 83 viene escreta nelle urine. Il principale metabolita urinario della melatonina è strettamente parallelo alle concentrazioni

sieriche di melatonina. 82 La melatonina normale viene eliminata dal corpo entro 3-4 ore, mentre le preparazioni a rilascio prolungato producono livelli terapeutici per 6-8 ore.

Effetti collaterali

Nel Regno Unito, la melatonina è disponibile solo su prescrizione medica. Tuttavia, numerosi preparati sintetici di melatonina sono disponibili nei negozi di alimenti naturali negli Stati Uniti e in Canada. Rapporti aneddotici di mal di testa, irrequietezza, confusione, nausea, tachicardia e prurito sono stati attribuiti all'uso di melatonina. Questi potrebbero essere stati causati da impurità in alcuni prodotti a base di melatonina. 14 È stata segnalata una lieve pesantezza alle gambe per alcuni minuti dopo l'iniezione di melatonina. 84 Se somministrata durante il giorno, la melatonina provoca stanchezza. 85 Alcuni pazienti riferiscono un aumento dell'attività onirica o il verificarsi di sogni più vividi, questo è particolarmente evidente negli anziani. 86 Un rapporto ha suggerito che fosse un proconvulsivante, 87ma altri studi hanno dimostrato che ha un'azione anticonvulsivante clinicamente significativa. 88 , 89 Può avere un effetto immunomodulatore avverso sull'asma, 90 sebbene uno studio controllato randomizzato abbia dimostrato che la terapia con melatonina migliora il sonno dei pazienti con asma senza effetti avversi. 91

La relazione tra melatonina e ormoni sessuali negli esseri umani è ancora in fase di chiarimento. È stato elegantemente dimostrato che la melatonina è progonadica negli allevatori a giornata corta come le pecore e antigonadica negli allevatori a giornata lunga come il criceto siriano. 92 Nei disturbi del sistema riproduttivo umano, vi è un'anomala secrezione di melatonina e anomalie della ghiandola pineale possono perturbare il sistema riproduttivo. Livelli circolanti estremamente elevati di melatonina possono ritardare la pubertà e causare ipogonadismo, come osservato in un caso clinico di un ragazzo. 93 La melatonina è stata studiata come possibile farmaco contraccettivo; quando 300 mg sono stati somministrati alla sera, l'ovulazione è stata parzialmente inibita nelle donne normali. 92Negli uomini che assumevano 2 mg di melatonina al giorno per 1 mese, non vi era alcuna alterazione dei livelli di testosterone o di ormone luteinizzante. 94 La melatonina può abbassare i livelli dell'ormone della crescita. 95

Negli animali non è stata stabilita una dose massima sicura; anche dosi enormi come 800 mg/kg non sono letali. 96 In uno studio su 11 pazienti, sono state somministrate dosi massicce fino a 6600 mg/die per 35 giorni senza che si verificassero gravi tossicità. 97

Conclusione

In tutto lo spettro animale, ci sono prove di attività circadiane di cronometraggio, risalenti a centinaia di milioni di anni fa, che attestano l'importanza fondamentale della sincronia con l'ambiente per la sopravvivenza di ciascun organismo. Una molecola chiave responsabile di ciò, la melatonina, è stata scoperta meno di 50 anni fa ed è ora prodotta biosinteticamente. Sebbene valido quanto altri ormoni prodotti biosinteticamente come l'ormone della crescita o l'estrogeno, la sua scoperta relativamente recente significa che molte delle sue azioni rimangono oscure. L'ambiguità del suo status di farmaco ha limitato la disponibilità del pubblico ai punti vendita di alimenti naturali negli Stati Uniti, dove questa importante sostanza rischia di essere etichettata come una "medicina alternativa" nella mente del pubblico.

Sebbene associata alla ghiandola pineale e prodotta principalmente in relazione al ciclo giorno-notte, la melatonina risulta avere un vasto spettro di potenziali applicazioni. Al di fuori dell'oftalmologia, la melatonina viene valutata in aree diverse come il cancro, l'ematologia, la tossicologia, il sonno, la cardiologia, l'invecchiamento, l'immunità e l'osteoporosi. Il suo ruolo fondamentale nella segnalazione morfologica durante l'embriogenesi potrebbe suggerire una possibile applicazione di questo ormone nella prematurità estrema in cui i neonati, in assenza di melatonina materna, hanno consecutivamente una produzione di melatonina assente, scarsa e disturbata nel corso del loro sviluppo. In questo contesto, dovrebbe essere valutato il ruolo della melatonina nella patogenesi della retinopatia del prematuro e della miopia del prematuro. Nell'adulto, la melatonina potrebbe avere un ruolo nella prevenzione della cataratta, nella riduzione della pressione intraoculare,

Le aree delineate sopra sono un assaggio delle eccitanti possibilità che esistono. Solo attraverso una continua attenta valutazione scientifica questa molecola fondamentale troverà il suo vero posto all'interno della pratica della medicina moderna.

Per visualizzare le reference vai alla sezione **REFERENCES** del lavoro

Brennan R, Jan JE, Lyons CJ.
Light, dark, and melatonin:
emerging evidence for the importance
of melatonin in ocular physiology.
Eye (Lond). 2007 Jul;21(7):901-8.