

neomyrt[®] MZ



Integratore per il benessere oculare

A base di Mirtillo, Centella, Rutina, Selenio, Melatonina e Zinco

Confezione	30 compresse
Posologia	1 compressa al giorno
Not. Min Sal. N.	140204

neomyrt[®] MZ

PREMESSA

Neomyrt[®] MZ è una formulazione che integra e sostituisce la formulazione di neomyrt plus; ai componenti base **MIRTILLO – CENTELLA – RUTINA – SELENIO** (insieme di sostanze, ognuna con uno specifico ruolo nel campo vascolare e più precisamente nel microcircolo, ma che in sinergia garantiscono un rafforzamento dei capillari e della loro permeabilità) abbiamo aggiunto **ZINCO** e **MELATONINA**

Mirtillo

(*antocianosidi*)

150mg

AZIONE

ricco di *antocianosidi* precursori chimici della *rodopsina* fotopigmento retinico mediatore della sensibilità della retina alla luce

Rutina

20 mg

(*flavonoide*)

AZIONE

protettrice a livello tissutale

Centella

80mg

(*triterpeni*)

AZIONE

protettrice a livello tissutale

Selenio

20 mcg

AZIONE

azione antiossidante

Vitamina C

90 mg

AZIONE

azione antiossidante

Zinco

10 mg

AZIONE

supporto metabolismo Vit. A

Melatonina

1 mg

AZIONE

azione antiossidante

Neomyrt MZ

Benessere della vista e del microcircolo – Formula sinergica ad alta qualità

Descrizione del prodotto

Neomyrt MZ è un integratore alimentare Made in Italy sviluppato da BAIF, azienda italiana specializzata in nutraceutica di alta qualità. La sua formula avanzata combina **mirtillo nero, bioflavonoidi (esperidina), rutina, zinco, selenio, melatonina, centella asiatica e vitamina C**: un mix studiato per supportare la salute degli occhi, la funzionalità del microcircolo e la protezione dallo stress ossidativo.



La sinergia tra estratti vegetali, antiossidanti e micronutrienti essenziali rende Neomyrt MZ una scelta superiore rispetto ai comuni integratori monocomponente.

Ingredienti principali e benefici

Mirtillo Nero (*Vaccinium myrtillus*)

- Ricco di antocianine ad azione antiossidante.
- Contribuisce al **benessere della vista**.
- Favorisce la **funzionalità del microcircolo**.

Bioflavonoidi (Esperidina) e Rutina

- Antiossidanti naturali ad alta biodisponibilità.
- Supportano la **resistenza capillare**.
- Potenziano l'azione del mirtillo e della vitamina C.

Centella Asiatica

- Favorisce il **microcircolo** e il tono venoso.
- Utile per la **circolazione oculare**, fondamentale per la salute degli occhi.

Zinco e Selenio

- Minerali essenziali con funzione antiossidante.
- Contribuiscono alla **protezione delle cellule dallo stress ossidativo**.

- Lo zinco supporta il **metabolismo della vitamina A**, importante per la vista.

Melatonina

- Molecola naturalmente presente nell'organismo.
- Contribuisce al **benessere della vista** grazie alla sua azione antiossidante.

Vitamina C

- Antiossidante chiave.
- Contribuisce alla **formazione del collagene** per la salute dei vasi sanguigni.



Sinergia della formula

La combinazione degli ingredienti è progettata per agire su più fronti:

- Protezione delle cellule oculari dallo stress ossidativo.
- Miglioramento del microcircolo, essenziale per la salute degli occhi.
- Supporto alla visione notturna e alla resistenza capillare.
- Azione completa e complementare rispetto ai prodotti monocomponente.

Neomyrt MZ offre un approccio **multifattoriale**, ideale per chi cerca un supporto completo.

Vediamo qui di seguito le principali caratteristiche delle due nuove sostanze che sono state aggiunte alla vecchia formulazione e la loro utilità soprattutto in campo oculistico.

MI preme sottolineare che sebbene la raccolta di letteratura riguardi prettamente l'ambito oftalmologico, l'integratore **neomyrt[®]MZ** può anche essere utile in campo vascolare per rinforzare il microcircolo e i capillari e l'otorino per contrastare episodi di epistassi.

• ZINCO

Lo zinco è un microelemento, cioè un minerale presente nell'organismo in piccole quantità. In un individuo adulto ne sono presenti circa 2 grammi.

Lo zinco è un componente di molteplici complessi enzimatici che vengono coinvolti nel metabolismo di proteine, lipidi, carboidrati e acidi nucleici.

E' stato dimostrato che lo zinco è utile nel funzionamento di diversi ormoni, quali per esempio quelli della tiroide, l'insulina, gli ormoni sessuali e l'ormone della crescita.

Stabilizza le membrane e altri componenti cellulari, sia per la struttura e l'integrità degli organi. È essenziale per la divisione cellulare e per la crescita e lo sviluppo durante la gravidanza, l'infanzia e l'adolescenza.

Lo zinco è coinvolto nella sintesi del DNA, nell'espressione dei geni, nella risposta immunitaria, nella guarigione delle ferite e nella riparazione dei tessuti.

E' anche coinvolto nella percezione del gusto e dell'olfatto.

Lo zinco è presente in diversi alimenti tra cui possiamo ricordare le ostriche, il fegato, la carne, le uova, il pesce, i cereali, e il latte compresi i suoi derivati.

Occorre però far notare che il nostro organismo è in grado di assorbire solo una percentuale tra il 20 e il 30% circa delle quantità presenti negli alimenti e di deve anche considerare che lo zinco presente nei vegetali è in una forma meno disponibile e più difficilmente assorbibile.

Se consideriamo che il nostro organismo ha bisogno in media di **12 mg** al giorno e tale quantità cresce in caso di allattamento possiamo immaginare che una integrazione sia più che opportuna.

Tra le innumerevoli conseguenze descritte in letteratura, in caso di carenza di zinco, ci soffermiamo soprattutto sulle conseguenze oculari.

La carenza di zinco ha un effetto drammatico sullo sviluppo oculare soprattutto quando si verifica durante il primo periodo prenatale. Lo zinco è necessario per la struttura e l'attività di molti metalloenzimi oculari. Sebbene l'esatto meccanismo delle sue funzioni molecolari e cellulari sia in gran parte sconosciuto, l'essenzialità di questo elemento nella componente dell'occhio, compresa la retina, la coroide, la cornea e il cristallino, è ben stabilita; è anche noto che la carenza di zinco provoca alterazioni funzionali in varie parti dell'occhio (Z. A. Karcioğlu *Zinc in the eye Surv Ophthalmol.* 1982)

Lo zinco è un oligoelemento che influenza il metabolismo cellulare attraverso una varietà di meccanismi e svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento della normale funzione oculare. Questo elemento è presente in alte concentrazioni nel tessuto oculare, in particolare nella retina e nella coroide. È stato dimostrato che la carenza di zinco in numerose specie provoca una varietà di manifestazioni oculari macroscopiche, ultrastrutturali ed elettrofisiologiche. Le funzioni fisiologiche dello zinco sono state studiate principalmente nella retina e nell'epitelio pigmentato retinico, dove si ritiene che lo zinco interagisca con la taurina e la vitamina A. modifica le membrane plasmatiche dei fotorecettori, regola la reazione luce-rodopsina,

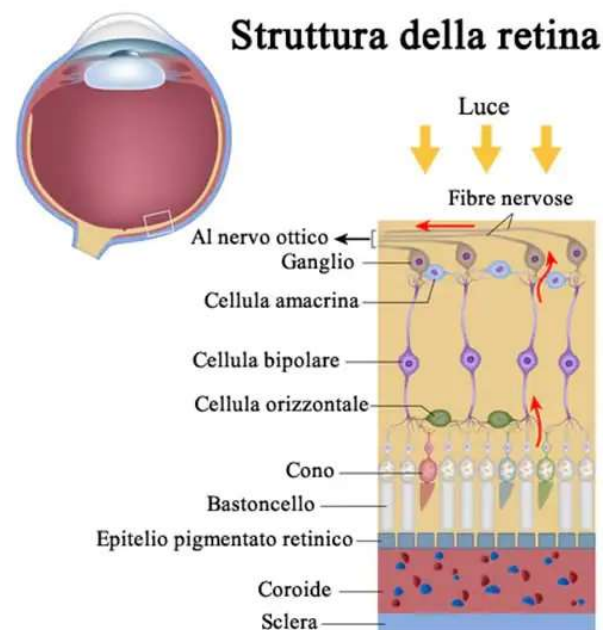
modula la trasmissione sinaptica e funge da antiossidante. (B H Grahn et al. "Zinc and the eye" *J Am Coll Nutr* 2001 Apr;20(2 Suppl):106-18)

Lo zinco è particolarmente concentrato nell'epitelio corneale e nello stroma posteriore. Lo zinco è il metallo traccia più abbondante nella retina. Lo zinco legato si trova in particolare nello strato nucleare interno (ad esempio, fa parte della struttura dei fattori di trascrizione a dita di zinco), mentre lo zinco debolmente legato è prominente nell'epitelio pigmentato retinico e negli strati dei fotorecettori. Gli ioni di zinco debolmente legati nei fotorecettori potrebbero svolgere un ruolo nella cascata di fototrasduzione e nella rigenerazione della rodopsina.

L'omeostasi retinica dello zinco è disregolata nell'esaurimento sistemico dello zinco, nell'invecchiamento e in malattie come la degenerazione maculare senile. La manipolazione del metabolismo dello zinco retinico in queste situazioni potrebbe migliorare la funzione visiva. (Marta Ugarte et al. *Metallomics. Recent advances in the understanding of the role of zinc in ocular tissues* 2014 Feb;6(2):189-200).

La riduzione dei livelli di zinco e rame del complesso corioide e dell'EPR (**EPITELIO PIGMENTATO RETINICO** – uno dei 9 strati di cui è composta la retina **NB:** Una disfunzione del EPR si trova nella degenerazione maculare legata all'età e nella retinite pigmentosa. ndr) negli occhi con AMD combinata con le informazioni precedenti secondo cui l'integrazione orale di zinco più rame riduce il rischio di progressione dell'AMD suggerisce che l'omeostasi del metallo gioca un ruolo nell'AMD e nella salute della retina. Jay C Erie et al. "Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age-related macular degeneration" *Am J Ophthalmol.* 2009 Feb;147(2):276-282.e1.

Lo zinco è un nutriente essenziale per la salute umana. Svolge ruoli chiave nel mantenimento della struttura e della stabilità delle proteine, funge da fattore catalitico per molti enzimi e regola diversi processi cellulari fondamentali. Lo zinco è importante nell'influenzare la trasduzione del segnale e, in particolare, nello sviluppo e nell'integrità del sistema immunitario, dove influenza le risposte immunitarie sia innate che adattative.



L'occhio, in particolare il complesso retina-coroide, ha una concentrazione insolitamente alta di zinco rispetto ad altri tessuti. La più alta quantità di zinco è concentrata nell'epitelio pigmentato retinico (RPE) (RPE-coroide, $292 \pm 98,5 \mu\text{g g}^{-1}$ tessuto secco), seguito dalla retina ($123 \pm 62,2 \mu\text{g g}^{-1}$ tessuto secco). L'interazione tra zinco e infiammazione è stata esplorata in altre parti del corpo ma, finora, non è stata ampiamente studiata nell'occhio

Diverse linee di evidenza suggeriscono che la concentrazione di zinco oculare diminuisce con l'età, specialmente nel contesto di malattie legate all'età. Pertanto, viene proposta e successivamente sperimentata clinicamente un'ipotesi che la funzione retinica possa essere modulata dalla nutrizione a base di zinco. In questa recensione, viene delineata la distribuzione e il ruolo potenziale dello zinco nel complesso retina-coroide, specialmente in relazione all'infiammazione e all'immunità, e vengono riassunti gli studi clinici fino ad oggi.

La carenza di zinco provoca disturbi funzionali in varie parti dell'occhio

Lo zinco, un oligoelemento che influenza il metabolismo cellulare attraverso una varietà di meccanismi, sembra svolgere un ruolo fondamentale nel mantenimento della normale funzione oculare.

MELATONINA

La melatonina è un ormone prodotto dall'organismo e nella stragrande maggioranza dei casi è associato al sonno; infatti tale ormone “prodotto” dalla ghiandola pineale (una ghiandola endocrina situata nel cervello, denominata anche epifisi) che svolge un ruolo essenziale nella fisiologia del sonno e nella regolazione del ciclo sonno-veglia (già Cartesio la definiva “il terzo occhio” per la sua sensibilità alla luce, ad esempio nelle lucertole).

La produzione e il rilascio di questo ormone dipendono dalle condizioni di esposizione alla luce, con un **aumento** al buio e quindi principalmente durante la notte, e una **diminuzione** nelle ore di luce, durante il giorno.

La produzione di melatonina, come della maggior parte delle sostanze prodotte fisiologicamente dal nostro organismo, diminuisce con l'aumentare dell'età e i ridotti livelli dell'ormone rilasciati durante la notte possono contribuire all'insorgere del problema dell'insonnia e/o del risveglio precoce, tipico negli anziani.

Poiché è la presenza di luce o meglio del buio a regolarne la produzione è evidente che essa ha anche un differente andamento a seconda delle stagioni, con periodi di produzione più brevi in estate e più prolungati in inverno.

La presenza di una fonte di luce durante la notte può bloccare la produzione della melatonina e può causare disturbi del sonno.

Detto questo, ci si potrebbe chiedere che tipo di correlazione può esserci tra la melatonina e la formula di un integratore studiata per il benessere oculare.

Il razionale esiste eccome e qui di seguito riporto alcuni estratti di abstract che dimostrano l'importanza della melatonina per la salute degli occhi:

La sintesi della melatonina avviene nella retina della maggior parte degli animali così come nell'uomo. Gli oscillatori circadiani che controllano la sintesi della melatonina retinica sono stati identificati negli occhi di diverse specie animali. La presenza di recettori per la melatonina è dimostrabile da studi immunocitochimici dei tessuti oculari. Questi recettori possono avere diversi ruoli funzionali in diverse parti dell'occhio. Poiché la melatonina è una potente molecola antiossidante, può essere efficace nell'eliminare i radicali liberi generati nei tessuti oculari. Con questo meccanismo la melatonina potrebbe proteggere i tessuti oculari da disturbi come glaucoma, degenerazione maculare senile, retinopatia del prematuro, fotocheratite e cataratta. Sebbene un aumento della pressione intraoculare sia un importante fattore di rischio nel glaucoma, altri fenomeni concomitanti come l'aumento dei livelli di glutammato, l'alterazione del metabolismo dell'ossido nitrico e l'aumento della generazione di radicali liberi sembrano svolgere un ruolo significativo nella sua patogenesi. **Vengono discussi dati che indicano che la melatonina, essendo un efficace antiossidante con proprietà antinitridergiche, ha un ruolo promettente nel trattamento e nella gestione del glaucoma.** (Per O Lundmark et al. **"Melatonin in the eye: implications for glaucoma"** *Exp Eye Res.* 2007 Jun;84(6):1021-30).

Diverse linee di evidenza supportano l'idea che **l'aumento della generazione di radicali liberi e l'alterato metabolismo dell'ossido nitrico (NO) svolgano un ruolo nella patogenesi di malattie oculari altamente diffuse, come il glaucoma e l'uveite.** Vengono discussi dati che indicano che la melatonina, essendo un antiossidante efficiente che mostra proprietà antinitridergiche, ha un ruolo promettente nel trattamento di queste disfunzioni oculari. La sintesi della melatonina avviene nell'occhio della maggior parte delle specie e i recettori della melatonina sono

localizzati in diverse strutture oculari. In considerazione del fatto che la melatonina non ha effetti collaterali negativi significativi anche a dosi elevate, l'applicazione della melatonina potrebbe potenzialmente proteggere i tessuti oculari eliminando efficacemente i radicali liberi e le quantità eccessive di NO generati nell'occhio glaucomatoso o uveitico. (Ruth E Rosenstein **Melatonin as a therapeutic tool in ophthalmology: implications for glaucoma and uveitis** *J Pineal Res.* 2010 Aug;49(1):1-13).

Premessa: uveite e neurite ottica sono malattie infiammatorie oculari prevalenti e condizioni oculari altamente dannose. Entrambe le malattie sono attualmente trattate con corticosteroidi, ma non hanno un'efficacia adeguata e sono spesso associate a gravi effetti collaterali. Pertanto, l'uveite e la neurite ottica rimangono un campo impegnativo per gli oftalmologi e una significativa preoccupazione per la salute pubblica.

Obiettivo: Questa recensione riassume i risultati che mostrano i benefici di un trattamento con melatonina in modelli sperimentali di queste malattie infiammatorie oculari.

Risultati: Il danno ossidativo e nitrosativo*, il fattore di necrosi tumorale e la produzione di prostaglandine sono stati coinvolti nella patogenesi dell'uveite e della neurite ottica. La melatonina è un efficace antiossidante e antinitridergico e ha la capacità di ridurre i livelli di prostaglandine e di fattore di necrosi tumorale sia nella retina che nel nervo ottico. Inoltre, la melatonina non solo previene le conseguenze funzionali e strutturali dell'uveite sperimentale e della neurite ottica, ma è anche in grado di sopprimere la risposta infiammatoria oculare attivamente in corso.

Conclusioni: Poiché la melatonina protegge i tessuti oculari dall'infiammazione, potrebbe essere una terapia antinfiammatoria potenzialmente utile in oftalmologia.

Parole chiave: Melatonina; danno nitrosativo*; infiammazione oculare; neurite ottica; danno ossidativo; uveite.

(Marcos L Aranda_ **Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases** *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(7):951-962.)

*Il **danno nitrosativo** è una condizione di stress cellulare causata da un eccesso di Specie Reattive dell'Azoto (RNS) rispetto alle difese antiossidanti dell'organismo. Questo squilibrio porta all'alterazione irreversibile di proteine, lipidi e DNA, contribuendo all'invecchiamento e all'insorgenza di patologie croniche

La melatonina non è sintetizzata solo dalla ghiandola pineale ma da diverse strutture oculari. Questa **indoleamina** naturale è di grande importanza per la regolazione di diversi processi oculari, tra cui l'omeostasi della pressione. Il glaucoma, la patologia oculare più diffusa, nota anche come ladro silenzioso della vista, è una patologia multifattoriale associata all'età e, spesso, all'ipertensione intraoculare (IOP). Infatti la IOP è l'unico fattore di rischio modificabile e come tali sono disponibili farmaci per controllarla; tuttavia, si cercano nuovi farmaci per ridurre al minimo gli effetti collaterali indesiderati. La melatonina e gli analoghi riducono la IOP sia negli occhi normotesi che in quelli ipertesi. La melatonina attiva i suoi recettori di membrana affini, MT1 e MT2, che sono presenti in numerosi tessuti oculari, inclusi i processi ciliari che producono umore acqueo. I recettori della melatonina appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G e la loro attivazione porterebbe a diverse vie di segnalazione a seconda del tessuto. Questa recensione descrive i meccanismi molecolari alla base delle funzionalità differenziali attribuite ai recettori della melatonina. Di conseguenza, l'attuale lavoro evidenzia l'importante ruolo della melatonina e dei suoi analoghi nell'occhio sano e in quello glaucomatoso, con particolare attenzione al controllo della pressione intraoculare.

Parole chiave: Umor acqueo; Glaucoma; Pressione intraoculare; Melatonina; Eteromerizzazione del recettore.

(Hanan Awad Alkozi et al. **Melatonin and the control of intraocular pressure** Prog Retin Eye Res. 2020 Mar; 75:100798).

Attualmente, nei paesi sviluppati, le notti sono eccessivamente illuminate (luce di notte), mentre il giorno viene trascorso principalmente in ambienti chiusi, e quindi le persone sono esposte a intensità luminose molto inferiori rispetto alle condizioni naturali. Nonostante l'impatto positivo della luce artificiale, paghiamo un prezzo per il facile accesso alla luce durante la notte: disorganizzazione del nostro sistema circadiano o interruzione cronologica (CD), comprese le perturbazioni nel ritmo della melatonina. Studi epidemiologici mostrano che la MC è associata a un'aumentata incidenza di diabete, obesità, malattie cardiache, deterioramento cognitivo e affettivo, invecchiamento precoce e alcuni tipi di cancro. **La conoscenza dei fotorecettori retinici e la scoperta della melanopsina in alcune cellule gangliari dimostrano che l'intensità della luce, la tempistica e lo spettro devono essere considerati per mantenere l'orologio biologico correttamente trascinato.** È

importante sottolineare che non tutte le lunghezze d'onda della luce sono ugualmente interrotte dal cronometro. La luce blu, che è particolarmente benefica durante il giorno, sembra essere più distruttiva di notte e induce la più forte inibizione della melatonina. L'esposizione notturna alla luce blu è attualmente in aumento, a causa della proliferazione di dispositivi elettronici e di illuminazione ad alta efficienza energetica (LED). Pertanto, lo sviluppo di sistemi di illuminazione che preservino il ritmo della melatonina potrebbe ridurre i rischi per la salute indotti dall'interruzione cronologica. Questa recensione affronta lo stato dell'arte per quanto riguarda la diafonia tra la luce e il sistema circadiano. (Maria Angeles Bonmati-Carrion et al. **Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure** *Int J Mol Sci.* 2014 Dec 17;15(12):23448-500).

Scopo: la melatonina è un neuroormone sintetizzato principalmente nella ghiandola pineale; tuttavia, è **presente anche nell'umor acqueo**. Una delle funzioni delle melatonine nell'occhio è la regolazione della pressione intraoculare (IOP). La melatonina è nota per essere sensibile alla luce. **Recentemente, nel cristallino è stato trovato il fotopigmento che controlla la sintesi della melatonina, la melanopsina**. Pertanto, le condizioni di luce sono un modo interessante per regolare i livelli di melatonina nell'umore acqueo. L'attuale studio ha utilizzato filtri gialli, poiché la melanopsina è attivata dalla lunghezza d'onda corta (luce blu). Metodi: Sono stati utilizzati conigli bianchi della Nuova Zelanda, divisi in due gruppi, uno con cicli luce/buio controllati di 12 ore, mentre gli altri hanno avuto le loro gabbie racchiuse da un filtro giallo (λ 465-480). Le misurazioni della IOP sono state effettuate ogni settimana alla stessa ora prima di essere anestetizzate per l'estrazione dell'umor acqueo. **Risultati:** tenere i conigli sotto il filtro giallo ha determinato una diminuzione della IOP fino a $43,8 \pm 7,8\%$ dopo 3 settimane. Questo effetto è stato invertito dopo l'applicazione topica di antagonisti selettivi e non selettivi dei recettori della melatonina, 4PPDOT e luzindolo. Inoltre, il blocco della melanopsina da parte del suo antagonista AA92593 in condizioni di luce bianca ha ridotto la IOP. Infine, i livelli di melatonina sono stati trovati significativamente più alti nell'umore acqueo dei conigli sviluppati sotto filtro giallo rispetto ai controlli (rispettivamente $37,4 \pm 4,2$ e $15,3 \pm 3,1$ ng/ml). Conclusione: i filtri gialli modulano i livelli di melatonina nell'umore acqueo a causa della disattivazione dell'attività della melanopsina. Questo effetto porta ad una diminuzione della IOP mediata dai recettori della melatonina.

Parole chiave: filtro giallo; pressione intraoculare; melanopsina; melatonina.

(Victoria Eugenia Lledó et al. **Yellow Filter Effect on Melatonin Secretion in the Eye: Role in IOP Regulation** *Curr Eye Res.* 2019 Jun;44(6):614-618).

La melatonina, un'indoleamina secreta principalmente dalla ghiandola pineale, è nota per modulare un'ampia gamma di funzioni circadiane. Tuttavia, **questo neuroormone è anche sintetizzato all'interno dell'occhio e agisce direttamente sulle strutture oculari per mediare una varietà di processi fisiologici.** Questa recensione è focalizzata sul ruolo e sul potenziale terapeutico della melatonina nelle malattie oculari. Riassumiamo i dati che indicano che **la melatonina può rappresentare un potente strumento per contrastare le disfunzioni oculari come uveite, glaucoma, degenerazione maculare senile e retinopatia diabetica.** È stata condotta una strategia di ricerca per identificare gli studi in PubMed (da gennaio 1990 a settembre 2017). In particolare, abbiamo incluso studi sperimentali, studi clinici e revisioni per fornire approfondimenti e delucidazioni adeguate sull'azione della melatonina sui disturbi oculari legati all'età. **I dati della letteratura suggeriscono che la melatonina potrebbe potenzialmente proteggere i tessuti oculari diminuendo la produzione di radicali liberi e mediatori pro-infiammatori. Inoltre, la melatonina sembra essere sicura e ben tollerata, anche a dosi elevate, e non sono stati segnalati effetti avversi/collaterali.** Sebbene questo argomento rimanga oggetto di intense indagini, possiamo concludere che la melatonina, come agente singolo o in combinazione con altri farmaci, è un interessante candidato farmacologico per le malattie oculari legate all'età.

Parole chiave: Melatonina; degenerazione maculare legata all'età; malattie oculari legate all'età; invecchiamento; cataratta; retinopatia diabetica; glaucoma; uveite.

(Luca Scuderi et al. **Melatonin: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential** *Curr Pharm Des.* 2019;25(39):4185-4191).

È stato dimostrato che la melatonina aumenta la secrezione lacrimale associata al dinucleotide diadenosina tetrafosfato. Questo studio ha studiato l'azione isolata della melatonina e dei suoi analoghi, agomelatina, N-butanoil-2-(2-metossi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-11-il) etanamina (IHK7) e 5-metossicarbonilammino -N-cetiltriptamina (5-MCA-NAT) (10 µl a 100 µM), sulla secrezione lacrimale quando applicata localmente nella cornea di coniglio e la sua relazione con i recettori della melatonina MT1, MT2 e MT3/chinone riduttasi QR2. I risultati hanno mostrato un aumento significativo della secrezione lacrimale, con un effetto massimo a 60 minuti per gli agonisti (138,9% ± 6,5%, 128,9% ± 6,4% e 120,0% ± 5,2%, rispettivamente; P < 0,05; controllo al 100%) ma non per la melatonina (101,6% ± 7,9%; P > 0,05). L'azione agonista è stata testata in combinazione con gli antagonisti DH97 (MT2 selettivo), prazosina (inibitore MT3/QR2) e luzindolo (recettore di membrana MT non selettivo)

(10 μ l a 100 μ M). DH97 ha invertito l'effetto di agomelatina, IIK7 e 5-MCA-NAT fino al 30,85% $\pm$ 7,6%, 108% $\pm$ 7,2% e 87,01% $\pm$ 7,6%, rispettivamente (P <0,05; controllo 100%). Luzindolo ha antagonizzato agomelatina e 5-MCA-NAT fino al 67,35% $\pm$ 7,6% e 92,12% $\pm$ 8%, rispettivamente (P <0,05). Prazosin ha invertito solo l'azione 5-MCA-NAT fino all'84,2% $\pm$ 7,7% (P <0,05). Questi risultati suggeriscono percorsi diversi per l'azione degli agonisti attraverso i recettori di membrana MT. Pertanto, agomelatina, IIK7 e 5-MCA-NAT agiscono attraverso i recettori di membrana MT come secretagoghi della secrezione lacrimale e questi analoghi potrebbero essere considerati eccellenti candidati terapeutici per il trattamento dell'occhio secco. SIGNIFICATO: Attualmente, l'occhio secco con deficit acquoso viene trattato con l'aggiunta di lacrime artificiali in modo palliativo. Questo studio mostra che l'installazione topica di tre analoghi della melatonina (agomelatina, IIK7 e 5-MCA-NAT), ma non la melatonina, a dosi terapeutiche nella cornea del coniglio aumenta significativamente la produzione di lacrime, agendo attraverso diversi sottotipi di recettori di membrana della melatonina. Pertanto, questo studio suggerisce che i composti melatoninergici potrebbero essere considerati ottimi candidati terapeutici per il trattamento dell'occhio secco e le malattie della superficie oculare che si verificano con una riduzione della produzione di lacrime. (Francisco Javier Navarro Gil et al. **Effect of Melatonin and Its Analogs on Tear Secretion** *J Pharmacol Exp Ther.* 2019 Oct;371(1):186-190).

.....

Introduzione: La degenerazione maculare legata all'età (AMD), una malattia neurodegenerativa della retina è la causa più comune di cecità tra gli anziani nei paesi sviluppati. La compromissione della biogenesi mitocondriale è stata riportata nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico umano (RPE) affette da AMD. Lo stress ossidativo/nitrosativo gioca un ruolo importante nello sviluppo dell'AMD. Il sistema respiratorio mitocondriale è considerato un importante sito di generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Durante l'invecchiamento, insufficienti sistemi di scavenger di radicali liberi, compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA e riduzione della degradazione e del turnover mitocondriale contribuiscono al massiccio accumulo di ROS che interrompono la funzione mitocondriale. La funzione mitocondriale compromessa porta al declino della capacità autofagica e all'induzione dell'infiammazione e dell'apoptosi nelle cellule umane RPE colpite da AMD. **Aree coperte:** questo articolo valuta l'effetto migliorativo della melatonina sull'AMD ed esamina la patogenesi dell'AMD con un'enfasi sulla disfunzione mitocondriale. Considera anche i potenziali effetti della melatonina sulla funzione mitocondriale. **Opinione dell'esperto:** l'effetto della melatonina sulla funzione mitocondriale si traduce nella riduzione dello stress ossidativo, dell'infiammazione e dell'apoptosi

nella retina; questi risultati dimostrano che la melatonina ha il potenziale per prevenire e curare l'AMD.

.....

Saeed Mehrzadi **“Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment”** *Expert Opin Ther Targets*. 2020 Apr;24(4):359-378.

La melatonina è un segnale chimico dell'oscurità prodotto dai fotorecettori retinici e dai pinealociti. Nella retina, la melatonina si diffonde dai fotorecettori per legarsi a recettori specifici su una varietà di neuroni retinici interni per modificare la loro attività. Le potenziali cellule bersaglio per la melatonina nella retina interna sono le cellule amacrine, le cellule bipolari, le cellule orizzontali e le cellule gangliari. La melatonina inibisce il rilascio di dopamina dalle cellule amacrine e aumenta la sensibilità alla luce delle cellule orizzontali. I sottotipi del recettore della melatonina mostrano modelli di espressione differenziali e specifici delle cellule che potrebbero essere alla base della modulazione funzionale differenziale di percorsi retinici specifici. La melatonina potenzia i segnali dei bastoncelli alle cellule bipolari di tipo ON, tramite l'attivazione del recettore della melatonina MT2 (Mel1b), suggerendo che la melatonina modula la funzione di specifici circuiti retinici in base alla distribuzione differenziale dei suoi recettori. **L'espressione selettiva e differenziale dei sottotipi del recettore della melatonina nei circuiti dei coni suggerisce una funzione conservata per la melatonina nel migliorare la trasmissione dai bastoncelli ai neuroni di secondo ordine e quindi promuovere l'adattamento al buio.** (Allan F Wiechmann et al **Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina** *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013; 300:211-42).

Nella retina dei vertebrati, la melatonina è sintetizzata dai fotorecettori con livelli elevati di melatonina durante la notte e livelli più bassi durante il giorno. La melatonina esercita la sua influenza interagendo con una famiglia di recettori accoppiati a proteine G che sono accoppiati negativamente con l'adenilato ciclasi. Nella retina dei mammiferi sono stati identificati recettori della melatonina appartenenti ai sottotipi MT(1) e MT(2). I recettori MT(1) e MT(2) si trovano in tutti gli strati della retina neurale e nell'epitelio pigmentato retinico. Si ritiene che la melatonina nell'occhio sia coinvolta nella modulazione di molte importanti funzioni retiniche; può modulare l'elettroretinogramma (ERG) e la somministrazione di melatonina esogena aumenta la degenerazione dei fotorecettori indotta dalla luce. La melatonina può anche avere effetti protettivi sulle cellule epiteliali del pigmento retinico, sui fotorecettori e sulle cellule gangliari. Una serie di studi ha implicato la melatonina nella patogenesi della degenerazione maculare senile e la somministrazione di melatonina può rappresentare un approccio utile per prevenire e curare il glaucoma. La melatonina è utilizzata da milioni di persone in tutto il mondo per ritardare l'invecchiamento, migliorare le prestazioni del sonno, mitigare i sintomi del jet lag e curare la depressione. Anche la somministrazione notturna di melatonina esogena può essere utile per la salute oculare, ma sono necessarie ulteriori indagini per stabilirne il potenziale. (Gianluca Tosini et al. **Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology** *Exp Eye Res.* 2012 Oct;103:82-9).

La melatonina è un neuroormone noto per modulare una vasta gamma di funzioni circadiane, compreso il sonno. La sintesi e il rilascio di melatonina dalla ghiandola pineale sono fortemente influenzati dalla stimolazione luminosa della retina, in particolare attraverso le cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili. La melatonina è anche sintetizzata all'interno dell'occhio, sebbene in misura molto minore rispetto alla ghiandola pineale. **La melatonina agisce direttamente sulle strutture oculari per mediare una varietà di ritmi diurni e processi fisiologici all'interno dell'occhio.** Le interazioni tra melatonina, occhio e funzione visiva sono state oggetto di un considerevole corpus di ricerche recenti. Questa recensione ha lo scopo di fornire un'ampia introduzione per i professionisti della cura degli occhi e i ricercatori al tema della melatonina e dell'occhio. La prima metà della revisione descrive l'anatomia e la fisiologia della produzione di melatonina: come gli input visivi influenzano la produzione pineale di melatonina; come la melatonina è coinvolta in una varietà di ritmi diurni all'interno dell'occhio, compreso lo spargimento del disco dei fotorecettori, la sensibilità neuronale e il controllo della pressione intraoculare; e produzione di melatonina e ruoli fisiologici nella retina, nel corpo ciliare, nel cristallino e nella cornea. La seconda metà della revisione descrive le implicazioni cliniche delle interazioni luce/melatonina. Questi includono l'esposizione alla luce e i contributi dei fotorecettori nella soppressione della melatonina, portando a considerare come i bloccanti blu, la cataratta e la terapia della luce potrebbero influenzare il sonno e l'umore nei pazienti. Inoltre, vengono discusse le interazioni tra melatonina, sonno e sviluppo di errori di rifrazione. Una migliore comprensione dei fattori ambientali che influenzano la melatonina e dei successivi effetti sui processi fisiologici consentirà ai medici di sviluppare trattamenti e raccomandare comportamenti modificabili per migliorare il sonno, aumentare la vigilanza diurna e regolare i processi oculari e sistemici correlati alla melatonina.

Parole chiave: ritmo circadiano; dopamina; cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili; esposizione alla luce; melatonina; miopia; dormire.

(Lisa A Ostrin **Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure** *Clin Exp Optom* 2019 Mar;102(2):99-108).

PATOLOGIE VASCOLARI

ZINCO

Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF- κ B

L'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti con **CKD** (*Insufficienza renale cronica*) può derivare in gran parte dalla calcificazione vascolare mediale, un processo promosso dall'iperfosfatemia e che coinvolge la transdifferenziazione osteo-/condrogenica delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC). Livelli sierici di zinco ridotti sono stati frequentemente osservati in pazienti con CKD, ma la rilevanza funzionale di ciò rimane poco chiara. **Metodi** Abbiamo eseguito esperimenti in VSMC aortiche umane primarie; modelli di calcificazione del topo klotho-ipomorfo (kl/kl), subtotale e sovraccarico di colecalciferolo; e campioni di siero di pazienti con CKD. **Risultati** In colture di VSMC, il trattamento con solfato di zinco (ZnSO₄) ha attenuato la calcificazione indotta da fosfato, la segnalazione osteo-/condrogenica e l'attivazione di NF- κ B. ZnSO₄ ha aumentato l'abbondanza della proteina 3 indotta da TNF- α (TNFAIP3, nota anche come A20), un soppressore della via NF- κ B, mediante la sovraregolazione dipendente dal recettore ZnR/GPR39 dell'espressione del gene TNFAIP3. Il silenziamento di TNFAIP3 nelle VSMC ha attenuato gli effetti anticalcifici di ZnSO₄ in condizioni di fosfato elevato. topi kl/kl hanno mostrato livelli di zinco plasmatici ridotti e l'integrazione di ZnSO₄ ha fortemente attenuato la calcificazione vascolare e l'osteoiduzione aortica e l'espressione di Tnfaip3 aortica sovraregolata. ZnSO₄ ha migliorato la calcificazione vascolare nei topi con insufficienza renale cronica e nei topi con sovraccarico di colecalciferolo. Nei pazienti con CKD, le concentrazioni sieriche di zinco erano inversamente correlate con la propensione alla calcificazione sierica. Infine, ZnSO₄ ha migliorato gli effetti osteoinduttivi del siero uremico nelle VSMC. **Conclusioni** L'integrazione di zinco migliora la transdifferenziazione osteo-/condrogenica indotta da fosfato delle VSMC e la calcificazione vascolare attraverso un meccanismo cellulare attivo derivante dall'induzione GPR39-dipendente di TNFAIP3 e dalla successiva soppressione della via NF- κ B. L'integrazione di zinco può essere un semplice trattamento per ridurre l'onere della calcificazione vascolare nella malattia renale cronica.

J Am Soc Nephrol . 2018 Jun;29(6):1636-1648.

NADPH Oxidases and Mitochondria in Vascular Senescence

L'invecchiamento è il principale fattore di rischio nello sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD), tra cui ipertensione, aterosclerosi e infarto del miocardio. Lo stress ossidativo causato dalla sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e/o dalla ridotta espressione di enzimi antiossidanti è un importante contributo alla progressione della senescenza vascolare, al rimodellamento patologico della parete vascolare e alla malattia. Sia lo stress ossidativo che l'infiammazione promuovono lo sviluppo della senescenza, un processo mediante il quale le cellule smettono di proliferare e diventano disfunzionali. Questa recensione si concentra sul ruolo dei mitocondri e delle ossidasi nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) Nox1 e Nox4 nella senescenza vascolare e sul loro contributo allo sviluppo dell'aterosclerosi. Vengono esaminati i risultati recenti, che supportano un ruolo critico del coattivatore-1 α del regolatore mitocondriale del recettore gamma attivato dal proliferatore dei perossisomi (PPAR γ); (PGC-1 α);, il fattore nucleare del gene infiammatorio κ B (NF- κ B), **lo zinco**, i trasportatori dello zinco (ZnTs) ZnT3 e ZnT10 e l'angiotensina II (Ang II) **nella funzione mitocondriale e il loro ruolo nella stabilità dei telomeri, che fornisce nuove intuizioni meccanicistiche in una teoria unificata dell'invecchiamento precedentemente proposta.**

Int J Mol Sci . 2018 Apr 29;19(5):1327.

BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jan 31;20(1):45.

Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016)

Conclusione: è stata trovata un'associazione positiva tra il selenio sierico e l'ipertensione, indipendentemente dall'età o dall'assunzione di farmaci antipertensivi. Questi risultati suggeriscono anche che i livelli di riferimento dei livelli sierici in individui sani potrebbero dover essere rideterminati, se supportati da ulteriori studi. Se convalidato, anche i pazienti con ipertensione potrebbero dover essere avvertiti dell'assunzione di selenio.

Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(21):3511-3525.

Roles for endothelial zinc homeostasis in vascular physiology and coronary artery disease

La scoperta dei ruoli dell'ossido nitrico (NO) nella segnalazione cardiovascolare ha portato a una rivoluzione nella comprensione delle malattie cardiovascolari. Sta emergendo una nuova prospettiva per questa storia che coinvolge lo zinco (Zn). Lo Zn e le sue proteine trasportatrici dello Zn associate sono importanti per l'integrità e le funzioni sia dei grandi vasi del condotto che dei vasi di resistenza microvascolare. I percorsi Zn e NO sono strettamente coordinati. Gli ioni Zn sono necessari per la dimerizzazione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale e la successiva generazione di NO, mentre la generazione di NO porta a una rapida mobilitazione delle riserve endoteliali di Zn. Labile Zn può mediare importanti azioni a valle dell'NO tra cui la citoprotezione vascolare e la vasodilatazione. Diversi fattori di rischio di malattie vascolari (tra cui invecchiamento, fumo e diabete) interferiscono con i meccanismi omeostatici dello Zn e sia l'ipozincemia che le anomalie della proteina del trasportatore dello Zn sono collegate all'aterosclerosi e alla malattia microvascolare. Anche alcune diete vegetariane e l'uso a lungo termine di alcuni antipertensivi possono avere un impatto sullo stato di Zn. **Le evidenze disponibili supportano l'esistenza di una via regolatoria dello Zn nella parete vascolare che è accoppiata alla generazione e all'azione di NO e che è compromessa nella carenza di Zn con conseguenti implicazioni per la patogenesi e la terapia della malattia vascolare.**

Zinc as a Biomarker of Cardiovascular Health

[Marija Knez¹](#), [Maria Glibetic¹](#)

L'importanza dello zinco (Zn) per la salute cardiovascolare viene continuamente riconosciuta. Come mostrato in precedenza, l'omeostasi dello Zn compromessa e l'infiammazione prolungata sono caratteristiche comuni in varie malattie cardiovascolari (CVD). Allo stesso modo, la biochimica dello Zn altera diversi processi vascolari e lo stato dello Zn è una caratteristica importante della salute cardiovascolare. La carenza di Zn contribuisce allo sviluppo di malattie cardiovascolari; quindi, le manipolazioni di Zn, inclusa l'integrazione di Zn, sono utili per prevenire e trattare numerosi disturbi cardiovascolari (CV). Infine, dovrebbero essere proseguiti ulteriori studi a lungo termine e ben progettati, eseguiti in vari gruppi di popolazione, per chiarire ulteriormente le relazioni significative tra Zn e CVD.

Acta Pharmacol Sin 2018 Jul;39(7):1120-1132.

Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases

[Sangyong Choi¹](#), [Xian Liu¹](#), [Zui Pan²](#)

Lo zinco è un nutriente essenziale per la salute umana e ha funzioni antistress ossidative e antinfiammatorie. L'associazione tra carenza di zinco e sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD) è stata supportata da numerosi studi. L'integrazione di zinco può ridurre il rischio di aterosclerosi e proteggere dall'infarto del miocardio e dal danno da ischemia/riperfusion. In questa recensione riassumiamo le prove in letteratura, per consolidare le attuali conoscenze sulla disregolazione dell'omeostasi dello zinco nelle malattie cardiovascolari e per esplorare i ruoli significativi delle proteine regolatrici dell'omeostasi dello zinco nella fisiologia e fisiopatologia cardiaca. Inoltre, questa recensione delibera anche sulle potenziali implicazioni diagnostiche e prognostiche delle molecole associate all'omeostasi zinco/zinco (ZIP, ZnT e MT) nelle malattie cardiovascolari.

PATOLOGIE VASCOLARI

Melatonina

J Spinal Cord Med . 2017 Mar;40(2):222-229.

Melatonin prevents blood vessel loss and neurological impairment induced by spinal cord injury in rats

[Yingli Jing](#)

Premessa: La melatonina può essere neuroprotettiva in modelli di danno neurologico, ma i suoi effetti sulla perdita dei vasi sanguigni e sul danno neurologico a seguito di lesione del midollo spinale (SCI) non sono chiari. Il nostro obiettivo qui era valutare la possibile azione protettiva della melatonina sul danno indotto da SCI sopra nei ratti.

Materiali e metodi: Sessantatre femmine di ratto Sprague-Dawley sono state divise casualmente in tre gruppi uguali: gruppi fittizi, SCI e melatonina. La melatonina (10 mg/kg) è stata iniettata per via intraperitoneale e ulteriormente somministrata due volte al giorno all'ora indicata dopo una lesione moderata a T10 nel gruppo melatonina. Il vaso sanguigno è stato valutato mediante colorazione CD31 e FITC-LEA, la permeabilità della barriera emato-spinale (BSCB) è stata rilevata da Evan's Blue. Il neurone è stato valutato mediante colorazione NeuN e l'espressione dei corpi di Nissl nei neuroni è stata valutata mediante colorazione Nissl. Le espressioni del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), della sinapsina I o della proteina 43 associata alla crescita (GAP-43) nel midollo spinale e nell'ippocampo sono state valutate mediante Western blotting.

Risultati: 7 giorni dopo l'infortunio, il trattamento con melatonina ha salvato i vasi sanguigni, ha aumentato i livelli di CD31, ha migliorato la permeabilità del BSCB. Inoltre, la melatonina ha aumentato significativamente il numero di neuroni e l'espressione dei corpi di Nissl nei neuroni nell'epicentro della lesione. Inoltre, i nostri dati hanno mostrato che la SCI riduceva i livelli dei substrati molecolari della plasticità neurologica, inclusi BDNF, synapsin I o GAP-43 nel midollo spinale e nell'ippocampo. Il trattamento con melatonina ha parzialmente impedito queste riduzioni.

Conclusione: L'effetto neuroprotettivo della melatonina è stato associato al miglioramento della microcircolazione nel midollo spinale e alla riduzione del danno neurologico nel midollo spinale e nel cervello.

J Pineal Res 2017 Aug;63(1):e12413.

Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia/reperfusion injury via suppression of mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis

[Hao Zhou](#)

Il sistema microvascolare cardiaco, che è composto principalmente da cellule endoteliali monostrato, è il sito di afflusso di sangue e scambio di nutrienti ai cardiomiociti. Tuttavia, l'ischemia microvascolare/lesione da riperfusione (IRI) a seguito di intervento coronarico percutaneo è un argomento tristemente trascurato e sono disponibili poche strategie per invertire tali patologie. Qui, abbiamo studiato gli effetti della melatonina sull'IRI del microcircolo e chiarito il meccanismo sottostante. La melatonina riduce notevolmente l'area infartuata, migliora la funzione cardiaca, ripristina il flusso sanguigno e riduce i difetti di perfusione del microcircolo. L'analisi istologica ha mostrato che le cellule endoteliali del microcircolo cardiaco (CMEC) nei topi trattati con melatonina avevano una barriera endoteliale ininterrotta, un'espressione aumentata dell'ossido nitrico sintasi endoteliale, un lume non ostruito, una ridotta infiltrazione di cellule infiammatorie e un minor danno endoteliale.

Al contrario, il deficit di proteina chinasi α (AMPK α) attivato da AMP ha abolito gli effetti benefici della melatonina sul microcircolo. In vitro, l'IRI ha attivato la fissione mitocondriale dipendente dalla proteina 1 (Drp1) dipendente dalla dinamina, che successivamente ha indotto l'oligomerizzazione del canale anionico 1 (VDAC1) voltaggio-dipendente, la liberazione dell'esochinasi 2 (HK2), l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP), PINK1/ Sovraregolazione della parkina e, in definitiva, morte CMEC mediata dalla mitofagia. Tuttavia, la melatonina ha rafforzato la sopravvivenza della CMEC tramite l'attivazione di AMPK α , seguita dalla downregulation di p-Drp1S616 e dalla upregulation di p-Drp1S37, che ha attenuato la fissione mitocondriale dipendente da Drp1. La soppressione della fissione mitocondriale da parte della melatonina ha recuperato l'interazione VDAC1-HK2 che ha impedito l'apertura di mPTP e l'attivazione di PINK1/Parkin, bloccando infine la morte cellulare mediata dalla mitofagia. In sintesi, **questo studio ha confermato che la melatonina protegge il microcircolo cardiaco contro l'IRI. Il meccanismo sottostante può essere attribuito agli effetti inibitori della melatonina sull'asse di fissione mitocondriale-VDAC1-HK2-mPTP-mitofagia tramite l'attivazione di AMPK α .**

Diab Vasc Dis Res Mar-Apr 2020;17(3):1479164120920582.

Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection

[Anastasia Otamas](#)¹

Cluster di insulino-resistenza euglicemica correlati all'obesità con fattori di rischio cardiometabolico, che contribuiscono allo sviluppo sia del diabete di tipo 2 che delle malattie cardiovascolari. Un'aumentata tendenza trombotica nel diabete deriva dall'iperattività piastrinica, dall'aumentata attività dei fattori protrombotici della coagulazione e dalla fibrinolisi alterata. Inoltre, una risposta infiammatoria di basso grado e un aumento dello stress ossidativo accelerano il processo aterosclerotico e, insieme a un ambiente trombotico potenziato, determinano malattie cardiovascolari precoci e più gravi. L'interruzione dei cicli circadiani nell'uomo secondaria all'obesità cronica e alla perdita dei segnali circadiani è implicata nell'aumento del rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari. I livelli di melatonina, il sincronizzatore endogeno del ritmo circadiano, sono ridotti negli individui con malattie vascolari e in quelli con metabolismo del glucosio alterato.

Le attività antinfiammatorie, antiipertensive, antiossidanti e antitrombotiche della melatonina la rendono un potenziale agente terapeutico per ridurre il rischio di malattia vascolare occlusiva nel diabete.

I meccanismi alla base della riduzione della risposta procoagulante associata alla melatonina non sono completamente noti. L'evidenza attuale suggerisce che la melatonina inibisce l'aggregazione piastrinica e potrebbe influenzare la cascata della coagulazione, alterando la struttura del coagulo di fibrina e/o la resistenza alla fibrinolisi. Sono necessari studi clinici su larga scala per studiare gli effetti della modulazione dell'orologio circadiano sulla resistenza all'insulina, la glicemia e l'esito cardiovascolare.