



www.associazionemediciendocrinologi.it



ITALIAN CHAPTER

16° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

9-12 novembre 2017

Roma

Sonno e metabolismo

Daniela Agrimi

Conflitti di interesse

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Sanofi Genzyme

“Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism”

"The temporal organization of the release of the counter-regulatory hormones growth hormone (GH) and cortisol as well as the release of hormones that play a major role in appetite regulation, such as leptin and ghrelin, is partly dependent on sleep timing, duration and quality. Glucose tolerance and insulin secretion are also markedly modulated by the sleep-wake cycle”

Leproult R and Van Cauter E-Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Ill., USA- *Endocr Dev* . 2010 ; 17: 11–21. doi:10.1159/000262524

“Impact of a sleep debt on metabolic and endocrine function”

Spiegel KS, Leproult R and Van Cauter E. *The Lancet*, 354: 1435-1439, 1999

“Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity”

Broussard JL, Van Cauter E. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Oct;23

Cronobiologia

- I **Nuclei Soprachiasmatici** rappresentano il “master clock”, cioè il principale orologio o oscillatore biologico
- Una quota parte di cellule del nostro organismo posseggono un **oscillatore molecolare autonomo**, che regola i cicli di trascrizione e sintesi di proteine dedicate al “core clock” cellulare.

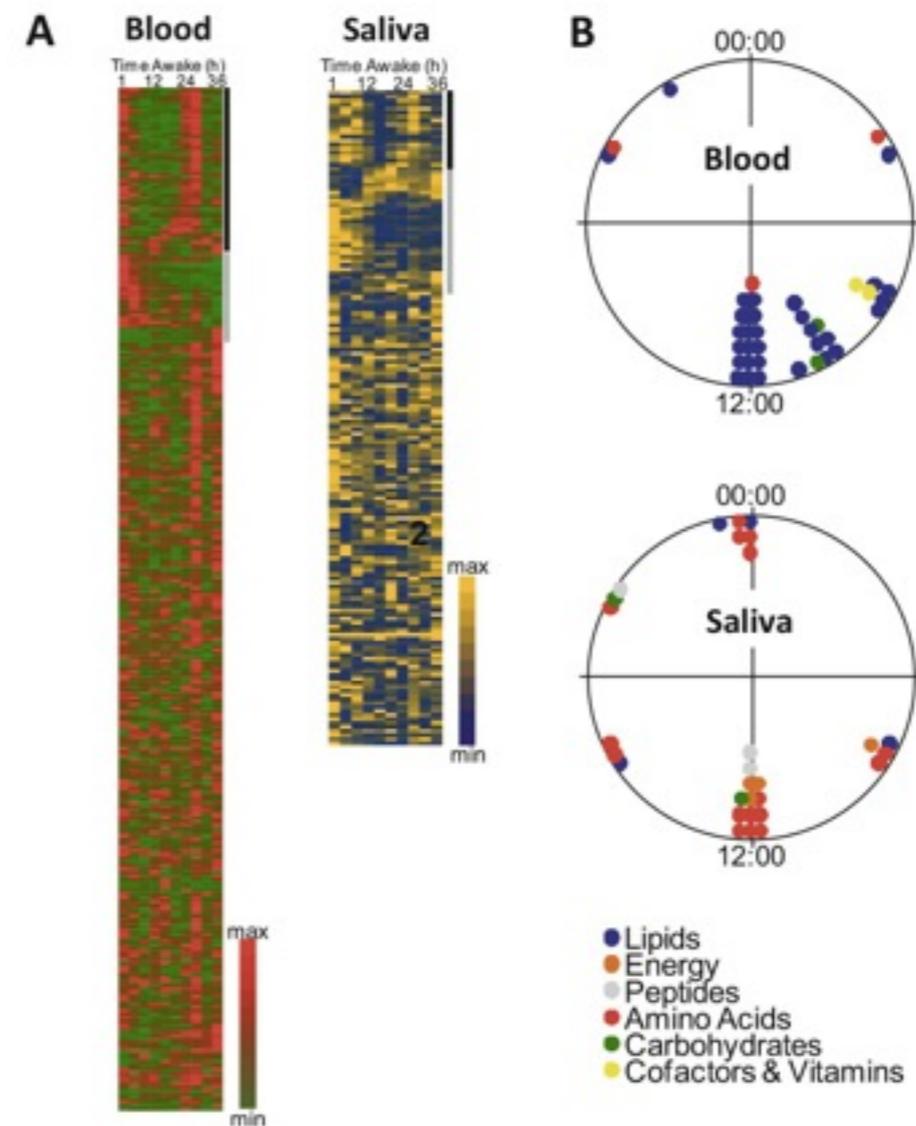


Fig. 1 (a) Heat map of circadian metabolites identified in human blood (*left*) and saliva (*right*) from subjects maintained in a constant routine of hourly isocaloric meals, immobile posture, constant dim light, and sleep deprivation. Rows: individual metabolites; columns: time relative to start of experiment. (b) Major classes of compounds identified in blood (*top*) and saliva (*bottom*),

Metaboloma

- Metaboloma cellulare umano è l'insieme di tutti i metaboliti di un organismo biologico
- Circa il 43 % dei nostri geni ha un funzionamento che varia in efficienza durante le 24 ore del ritmo circadiano

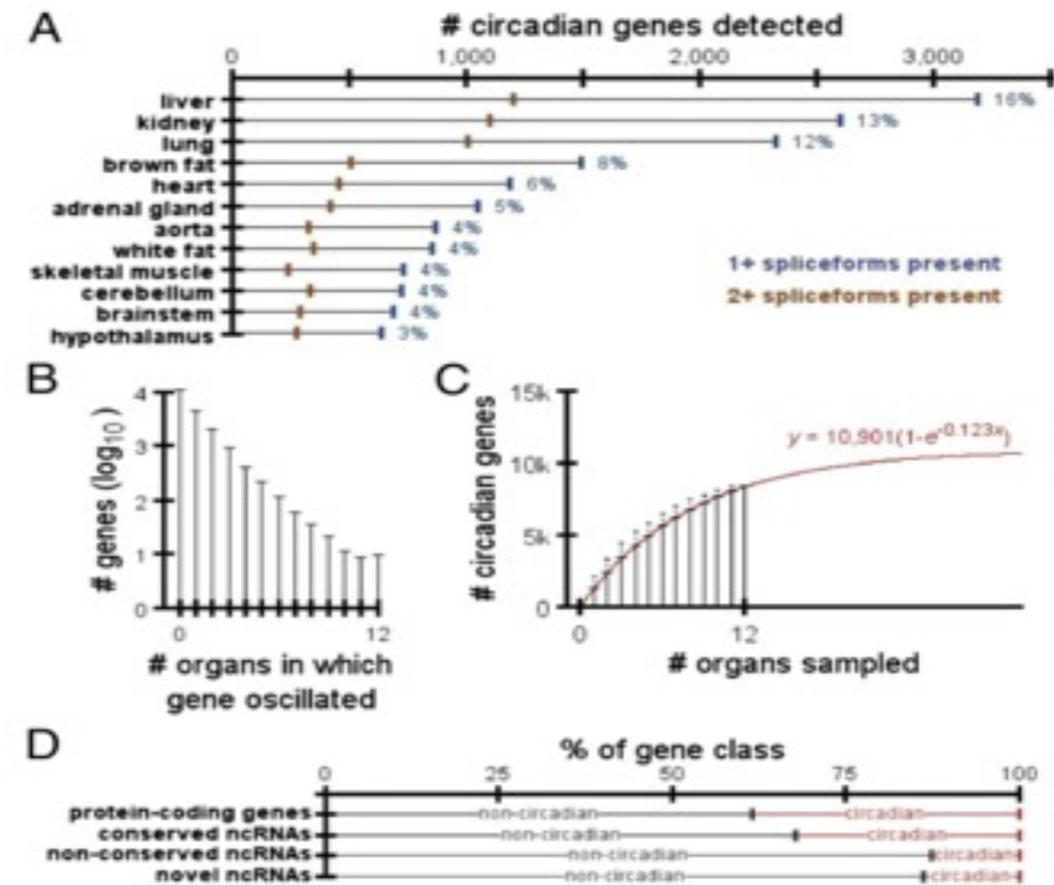
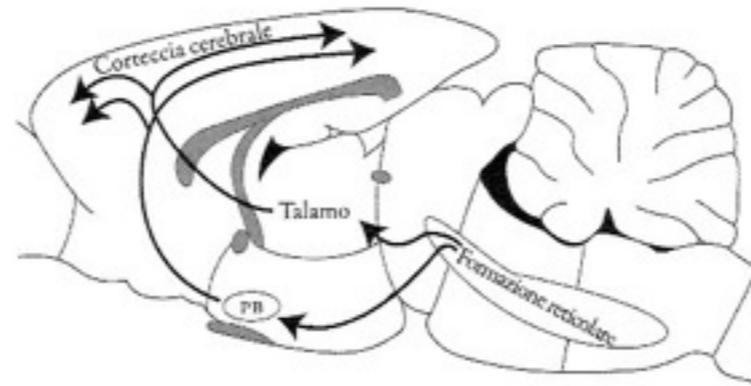


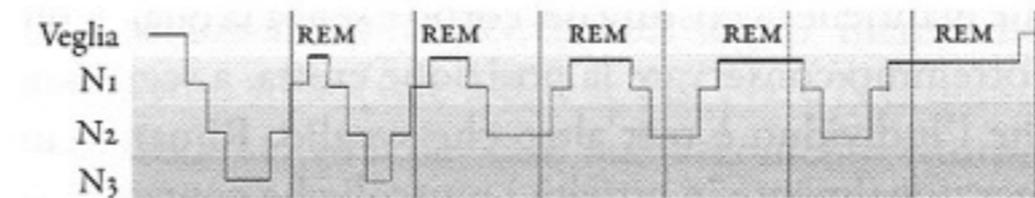
Fig. 1. Breakdown of circadian genes and ncRNAs. (A) Number of protein-coding genes in each organ with circadian expression. Blue marks indicate the number of genes with at least one spliceform detected by RNA-seq. Orange marks indicate the number of genes with at least two spliceforms detected by RNA-seq. Blue numbers to the right of each bar list the percentage of protein-coding genes with rhythmic expression in each organ. (B) Distribution of the number of organs in which a protein-coding gene oscillated. (C) Average total number of circadian genes detected as a function of the number of organs sampled. Error bars represent SD. Best-fit model has been overlaid in red. (D) Percentages of each transcript class that did vs. did not oscillate in at least one organ.

Il ciclo sonno-veglia



I neuroni del Nucleo SopraChiasmatico sono degli oscillatori cellulari, la cui attività è regolata da una serie di geni clock: gene **PERIOD**, proteina **PER**; gene **TIMELESS**, proteina **TIM**; gene **DOUBLETIME**

Architettura del Sonno



Nel cammino verso il sonno profondo è come se il cervello fosse entrato in un ascensore. L'ascensore non viaggia a velocità costante: parte, si ferma, torna un po' indietro, riparte più veloce.

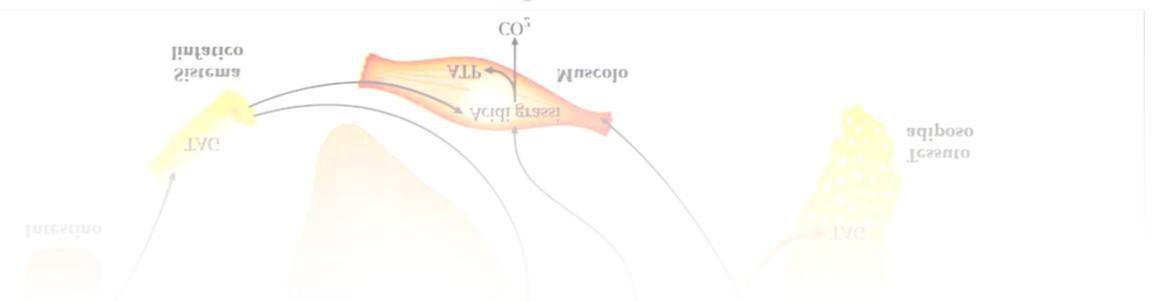
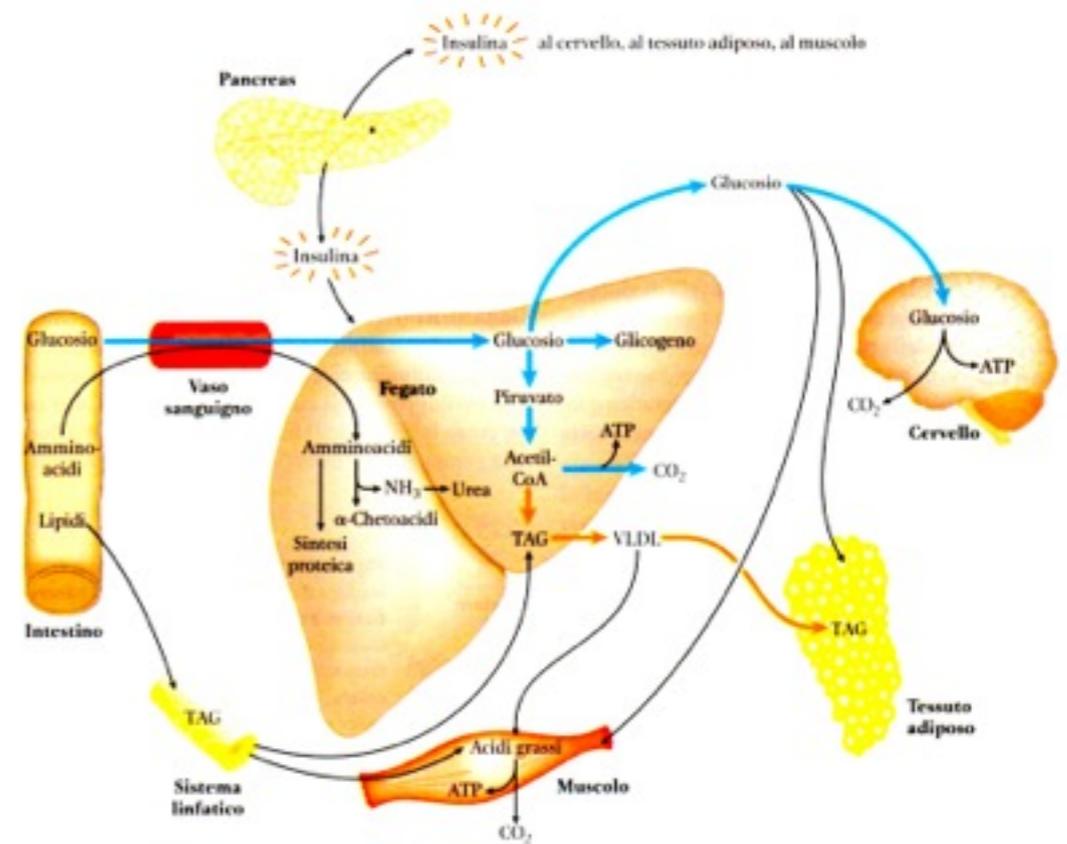
Qual è il ruolo del ritmo circadiano e del sonno nel metabolismo glucidico?

Sistemi regolari della Omeostasi Glucidica

In un soggetto sano è il risultato di un bilancio strettamente controllato tra dismissione e utilizzo di glucosio.

L'*insulina* svolge un ruolo chiave (\downarrow neoglucogenesi, \uparrow captazione periferica di glucosio)

Gli ormoni contro-regolatori (*glucagone, catecolamine, cortisolo e GH*) sono in grado di aumentare la concentrazione di glucosio nel sangue (\uparrow neoglucogenesi, \downarrow captazione periferica di glucosio)

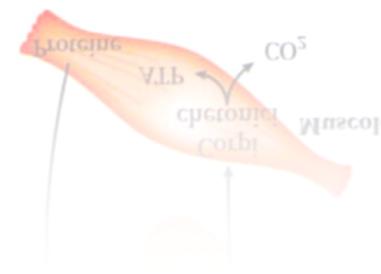
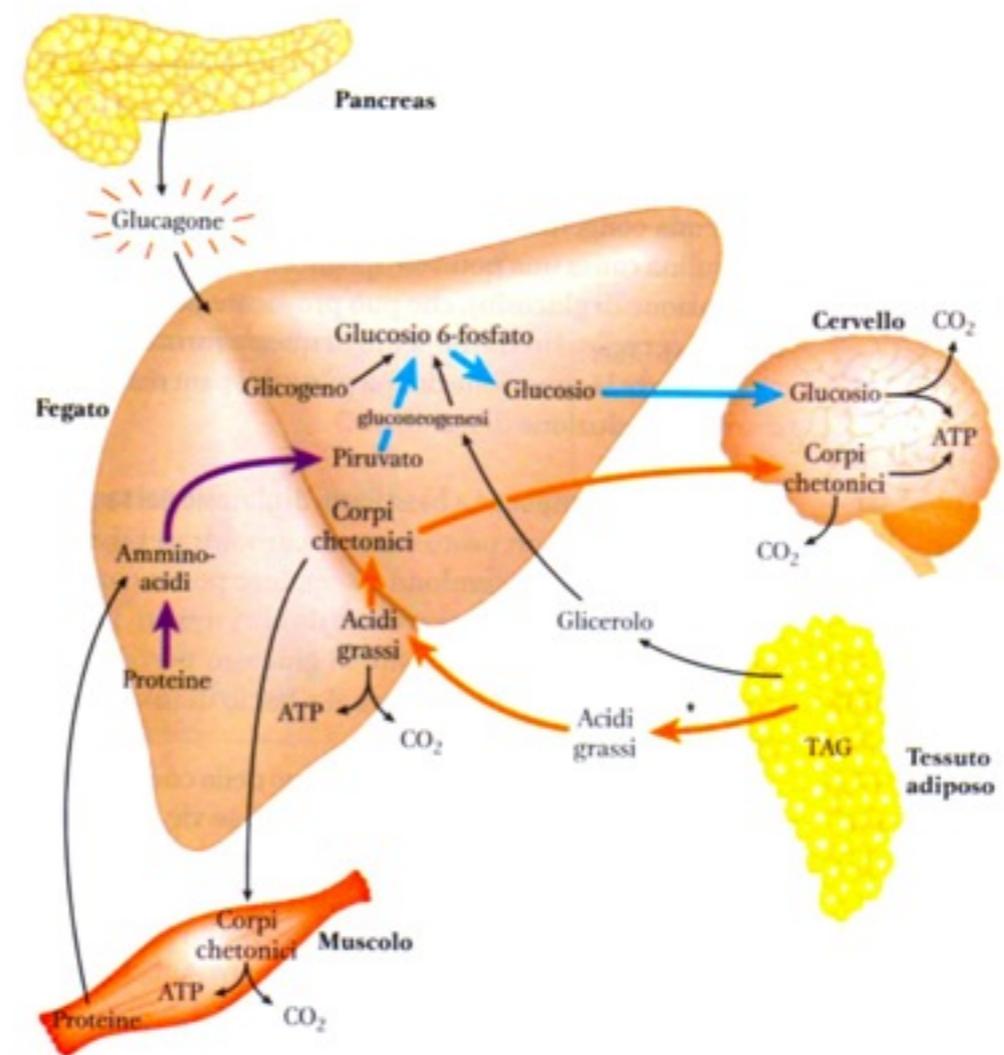


Qual è il ruolo del ritmo circadiano e del sonno nel metabolismo glucidico?

Digiuno notturno

Il sonno nell'uomo è generalmente consolidato in un periodo unico, di circa 7 a 9 ore (🕒🕒).

Un'importante conseguenza metabolica è che, giornalmente, un lungo periodo di *digiuno totale* deve essere mantenuto, generalmente durante il periodo notturno



Tolleranza glucidica

I livelli di glucosio nel sangue sono strettamente regolati all'interno di un intervallo ristretto per evitare l'*ipoglicemia* e *iperglicemia*, poiché da entrambe le condizioni derivano conseguenze negative.

La *tolleranza al glucosio* si riferisce alla capacità dell'organismo di metabolizzare il glucosio esogeno e tornare a una normoglicemia di base

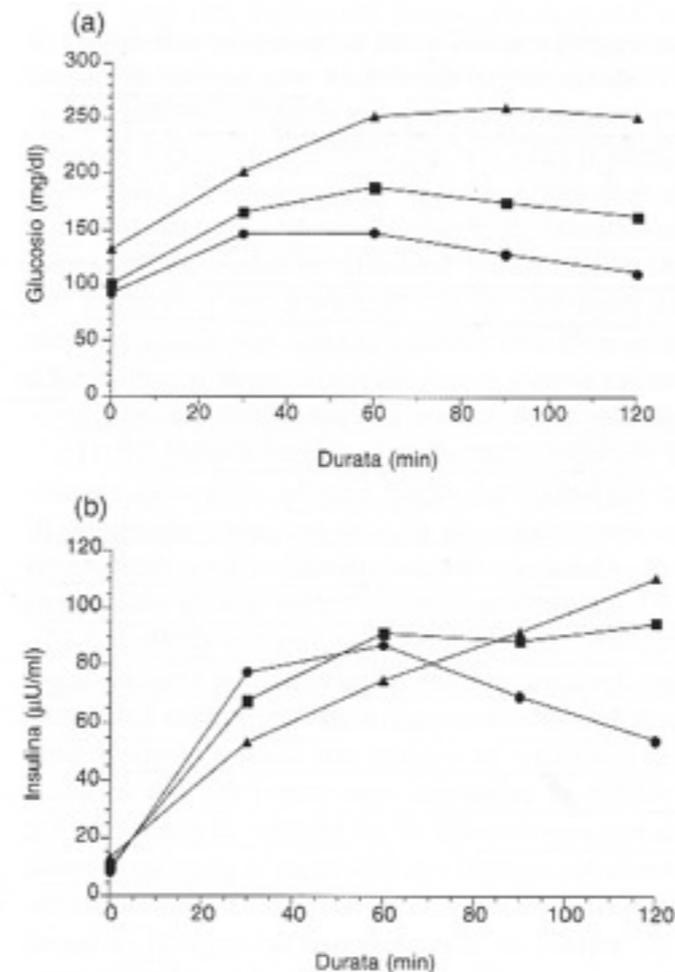


Figura 1 Risposta del glucosio plasmatico (a) e dell'insulina (b) ad un carico di glucosio orale di 75 g in 531 soggetti, parenti di primo grado di pazienti con diabete di tipo 2 e NGT (●, n. = 240), IGT (■, n. = 191) e diabete (▲, n. = 100). La risposta iniziale dell'insulina (0-30 min) è ridotta nell'IGT e ulteriormente diminuita nei soggetti con diabete. La concentrazione elevata di glucosio plasmatico al termine del test ha stimolato il rilascio di insulina, e ciò ha fatto sì che i livelli di insulina nei soggetti con diabete si avvicinassero a quelli dei soggetti con NGT.

La variazione della tolleranza glucidica nelle 24 ore (modelli di studio-1)

Nella giornata 🌅 la risposta al carico orale di glucosio in soggetti sani varia secondo la fase del giorno.

Nel pomeriggio e nella sera 🌙 i livelli di glucosio ematico 1-2 ore dopo l'ingestione di 75 grammi di glucosio sono generalmente 1.7-2.8 mmol/litro (30-50 mg/dl) più alti rispetto ai valori glicemici ottenuti se il test è condotto nella mattinata ☀️

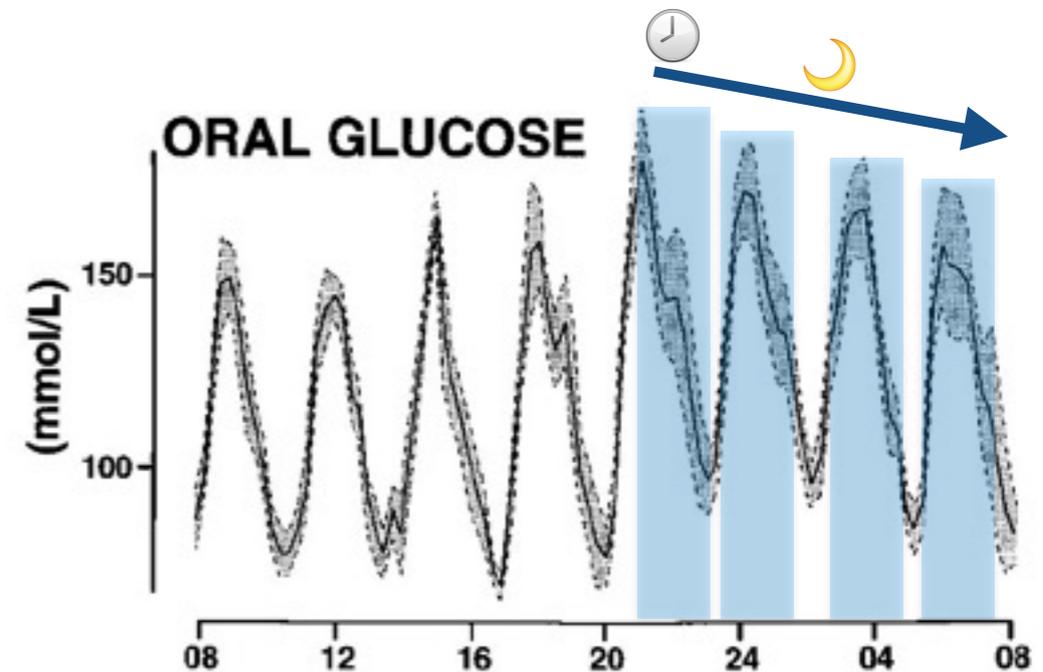


FIG. 1. Twenty four-hour pattern of blood glucose changes in response to oral glucose (*top panel*; 50 g glucose every 3 h; derived from Refs. 173 and 174), identical meals (*second panel from the top*; Ref. 19), constant glucose infusion (*third panel from the top*; Ref. 25); and continuous enteral nutrition (*bottom panel*; derived from Ref. 23) in normal young adults. At each time point, the mean glucose level is shown with the SEM. [Adapted with permission from E. Van Cauter: *Horm Res* 34:45–53, 1990 (174). © Karger, Basel (*top panel*); E. Van Cauter et al.: *Am J Physiol* 262:E467–E475, 1992 (19), (*second panel*); E. Van Cauter et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 69:604–611, 1989 (25). © The Endocrine Society (*third panel*).]

La variazione della tolleranza glucidica nelle 24 ore (modelli di studio-2)

La variazione della risposta glicemica nella giornata è rilevata anche somministrando pasti misti identici, che includevano il 43 % di carboidrati, consumati a intervalli regolari di sei ore (ore 8.00, ore 14.00 e ore 20.00)

L'area sotto la curva è due volte più ampia la sera 🌙 piuttosto che la mattina ☀️.

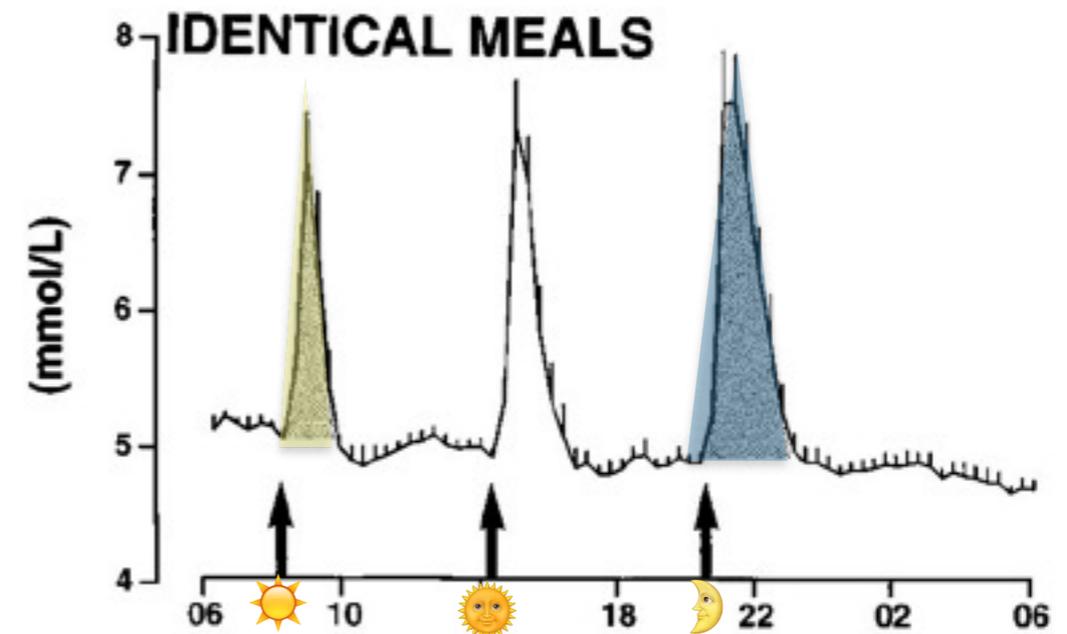


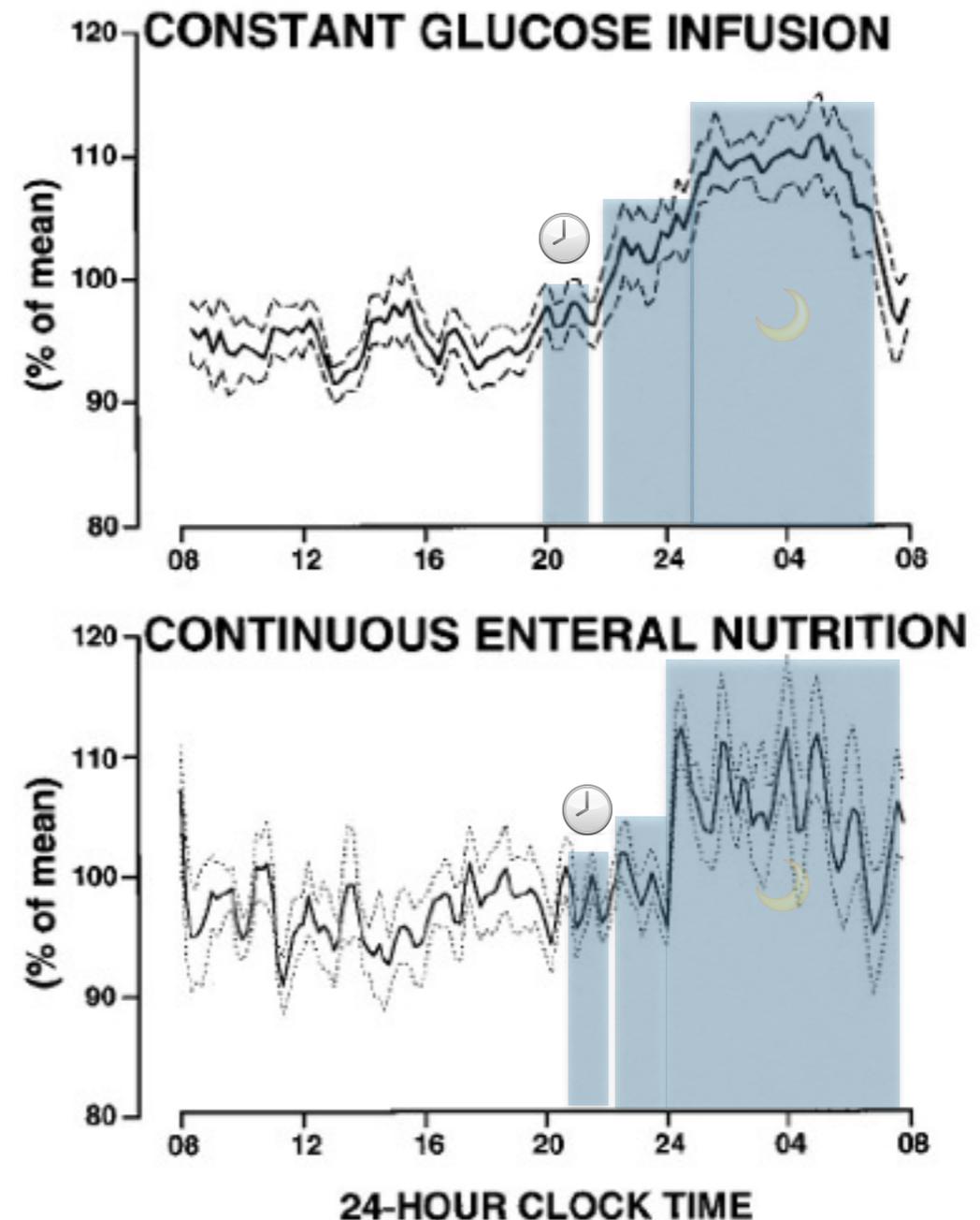
FIG. 1. Twenty four-hour pattern of blood glucose changes in response to oral glucose (*top panel*; 50 g glucose every 3 h; derived from Refs. 173 and 174), identical meals (*second panel from the top*; Ref. 19), constant glucose infusion (*third panel from the top*; Ref. 25); and continuous enteral nutrition (*bottom panel*; derived from Ref. 23) in normal young adults. At each time point, the mean glucose level is shown with the SEM. [Adapted with permission from E. Van Cauter: *Horm Res* 34:45–53, 1990 (174). © Karger, Basel (*top panel*); E. Van Cauter et al.: *Am J Physiol* 262:E467–E475, 1992 (19), (*second panel*); E. Van Cauter et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 69:604–611, 1989 (25). © The Endocrine Society (*third panel*).]

La variazione della tolleranza glucidica nelle 24 ore (modelli di studio-3)

La progressiva riduzione della tolleranza glucidica nelle ore serali 🌙, e nella prima parte della notte, è stata chiaramente documentata da studi condotti su volontari sottoposti a infusione venosa costante e regolare di glucosio una bassa concentrazione (es. 5 g/Kg/24h) per un prolungato periodo di tempo (24-30h) e mantenuti a letto.

Indipendentemente dal momento d'inizio dell'infusione, la concentrazione di glucosio inizia a crescere nel tardo pomeriggio o prima serata.

I livelli di glucosio aumentano prima dell'addormentamento, in assenza di cambiamento di stato, in risposta a una ritmicità circadiana 🌅.



Il digiuno notturno (modelli di studio-4)

L'*infusione di glucosio endovena*, o la *nutrizione enterale*, rappresentano un efficace modello sperimentale poiché, fornendo un intake calorico costante, è inibita la produzione di glucosio endogeno.

Durante il sonno 🌙 i livelli plasmatici di glucosio sono stabili o variano solo minimamente durante la notte.

Al contrario durante il giorno ☀️ se il soggetto è digiuno, disteso, in assenza di qualsiasi attività fisica i livelli di glucosio si riducono di una media pari a 0-5-1.0 mmol/l (+/- 10-20 mg/dl) nell'arco delle ore.

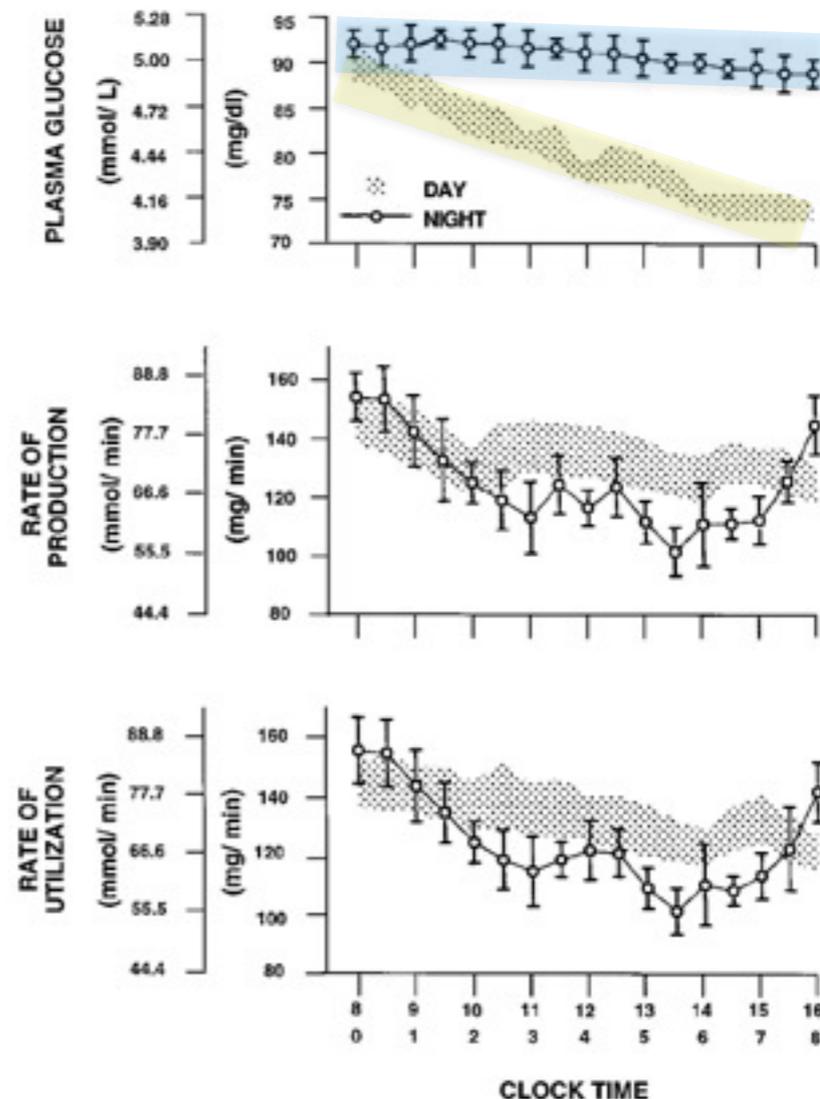


FIG. 2. Twenty four-hour patterns of blood glucose (*top panel*), glucose production (*middle panel*), and glucose utilization (*lower panel*) in normal recumbent subjects studied overnight and allowed to sleep from 0030 h until 0700 h (*open symbols and solid line; mean \pm SEM*) and in normal recumbent subjects kept awake during the daytime (*shaded area*). The *abscissa* shows both 24-h clock times for time of day (*top*) and night (*bottom*). Data sources: Ref. 29 and unpublished data from F. Féry (Université Libre de Bruxelles, Belgium). [Adapted with permission from F. Féry: *Journées de Diabetologie de l'Hotel-Dieu*. Flammarion Medicine-Sciences, 1996, pp 211-224 (175).]

Oscillazioni biologiche e stato sonno-veglia

L'infusione intravenosa di glucosio o la nutrizione enterale continua, a velocità costante, per 24-30 ore hanno dimostrato che la tolleranza glucidica decresce ben prima di andare a dormire, suggerendo che sia effetti sonno-indipendenti che sonno-dipendenti sono coinvolti nella determinazione del quadro metabolico delle 24 ore.

I quesiti di ricerca sono stati orientati alla valutazione:

- 1) ritmicità circadiana (fattore intrinseco, bioritmo endogeno)
- 2) stato di sonno (fattore estrinseco, omeostasi sonno-veglia)

Riportiamo i risultati di uno studio su otto volontari sani sottoposti a infusione costante di glucosio per cicli di sonno-veglia, che prevedevano otto ore di sonno notturno, ventotto di deprivazione e otto di sonno mattutino

Oscillazioni biologiche e stato sonno-veglia (modelli di studio-5a)

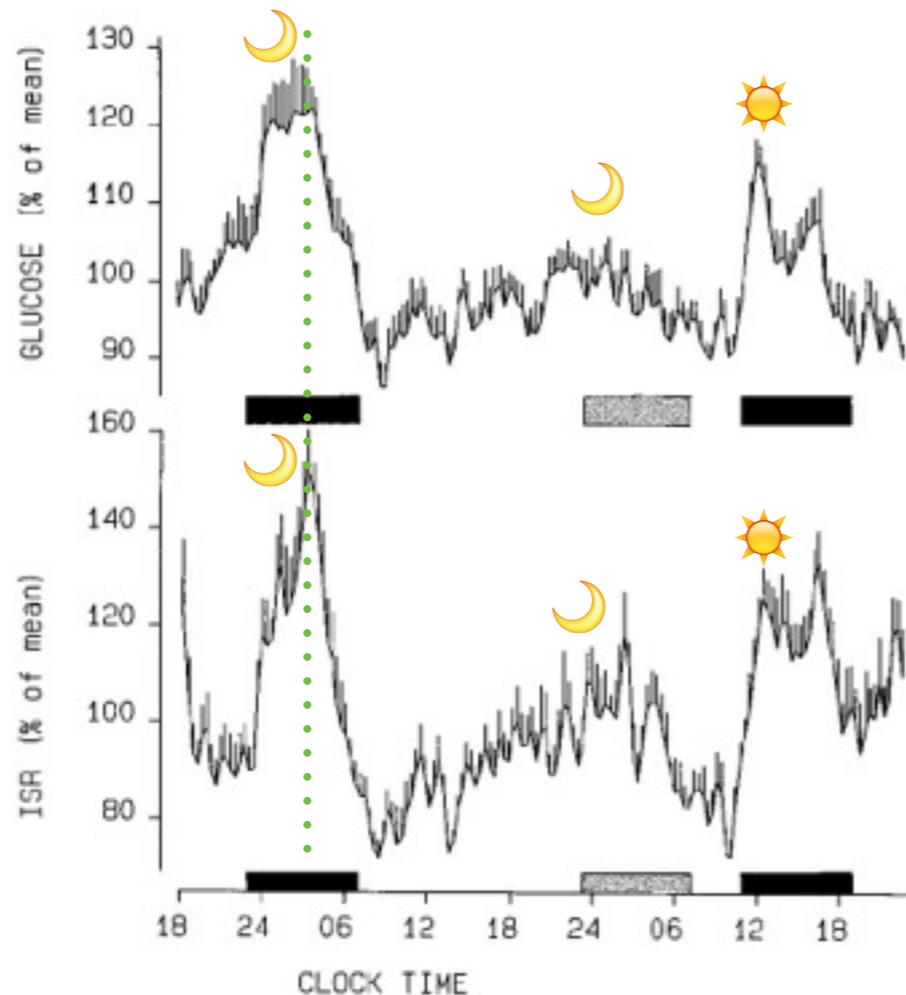


FIG. 3. Mean profiles of plasma glucose and ISR in a group of eight subjects receiving a constant glucose infusion for 57 h and studied during the 53 h that included 8 h of nocturnal sleep, 28 h of sleep deprivation, and 8 h of daytime sleep. The vertical bars at each time point represent the SEM. To eliminate the effects of inter-individual variations in mean glucose and ISR levels on the group pattern, the individual values were expressed as percentages of the mean. The black bars represent the sleep periods. The shaded bar represents the period of nocturnal sleep deprivation. [Reproduced with permission E. Van Cauter: *The Pharmacology of Sleep*. Springer-Verlag, 1995, pp 79–306 (176).]

Una marcata diminuzione della tolleranza al glucosio è evidente durante il sonno notturno e diurno. Un aumento dei livelli di glucosio e di ISR è registrato nel corso di un sonno mattutino.

Durante la privazione di sonno, la concentrazione di glucosio e ISR aumentano raggiungendo i valori massimi notturni approssimativamente alla stessa ora registrata in un periodo di sonno normale tornando poi ai livelli del mattino.

Durante il sonno notturno, l'aumento complessivo del glucosio plasmatico variava dal 20 al 30%.

I livelli massimi si verificano attorno alla metà del periodo di sonno.

Oscillazioni biologiche e stato sonno-veglia (modelli di studio-5b)

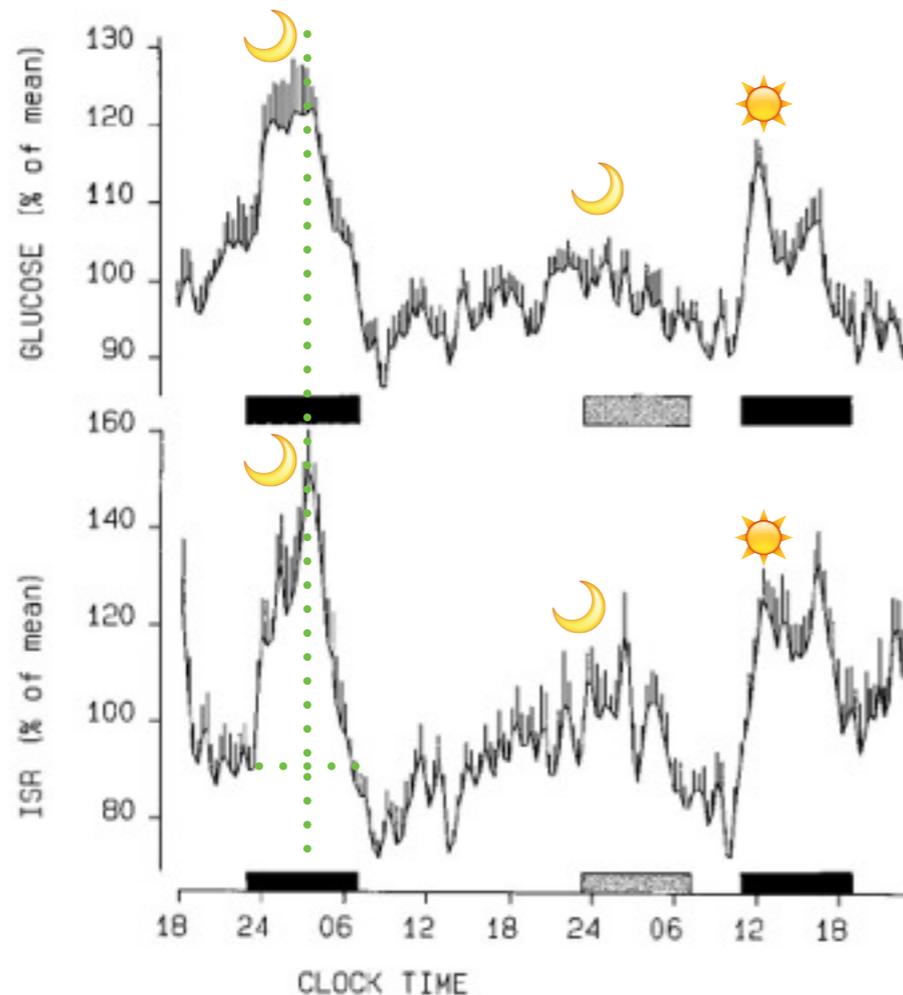


FIG. 3. Mean profiles of plasma glucose and ISR in a group of eight subjects receiving a constant glucose infusion for 57 h and studied during the 53 h that included 8 h of nocturnal sleep, 28 h of sleep deprivation, and 8 h of daytime sleep. The vertical bars at each time point represent the SEM. To eliminate the effects of inter-individual variations in mean glucose and ISR levels on the group pattern, the individual values were expressed as percentages of the mean. The black bars represent the sleep periods. The shaded bar represents the period of nocturnal sleep deprivation. [Reproduced with permission E. Van Cauter: *The Pharmacology of Sleep*. Springer-Verlag, 1995, pp 79–306 (176).]

Durante la prima metà del periodo di sonno, l'aumento del glucosio plasmatico è seguito da un aumento del 50% della secrezione d'insulina.

In queste condizioni sperimentali, la principale causa dell'aumento di glucosio è il suo ridotto utilizzo.

I risultati sono coerenti con l'ipotesi che il ritmo circadiano e il sonno entrino nella modulazione dell'omeostasi glucidica.

In condizioni di normale riposo notturno, ritmo circadiano e sonno si sovrappongono.

Il cervello è quasi interamente dipendente dal glucosio come fonte di energia.

Durante la prima parte della notte, la diminuzione della tolleranza al glucosio è dovuta al ridotto consumo di glucosio sia da parte dei tessuti periferici sia del cervello, come dimostrato dagli studi d'imaging PET che hanno evidenziato una riduzione del 30-40% dell'uptake di glucosio durante il sonno profondo a onde lente, rispetto al risveglio o al sonno REM

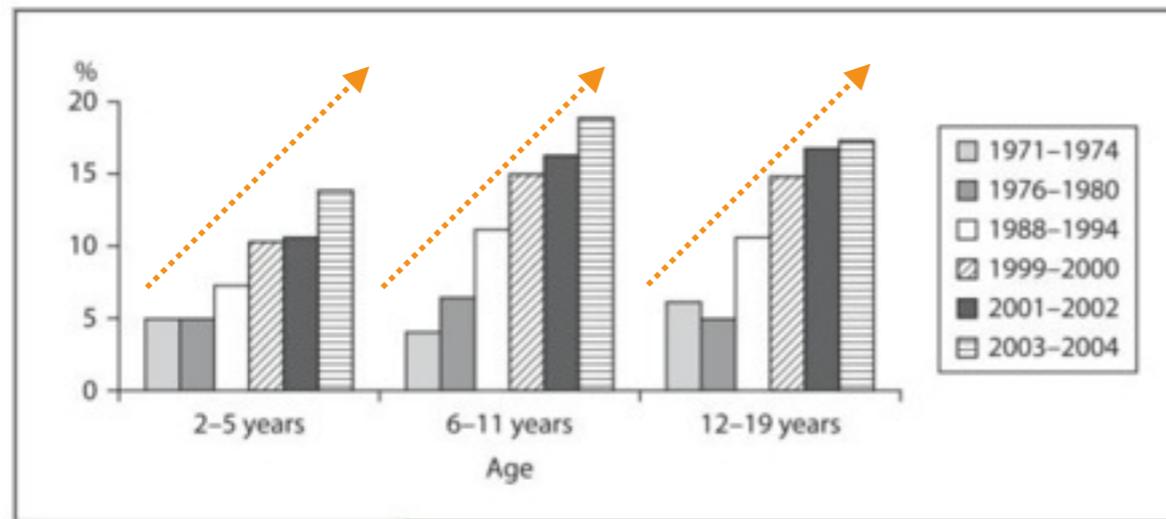


Il cervello è quasi interamente dipendente dal glucosio come fonte di energia.

Durante la seconda parte della notte, questi effetti diminuiscono, il sonno non-REM leggero e il sonno REM sono dominanti, i risvegli sono più probabili, il GH non è più secreto e aumenta la sensibilità dell'insulina, come effetto ritardato di bassi livelli di cortisolo presenti durante la serata e nella prima parte della notte.

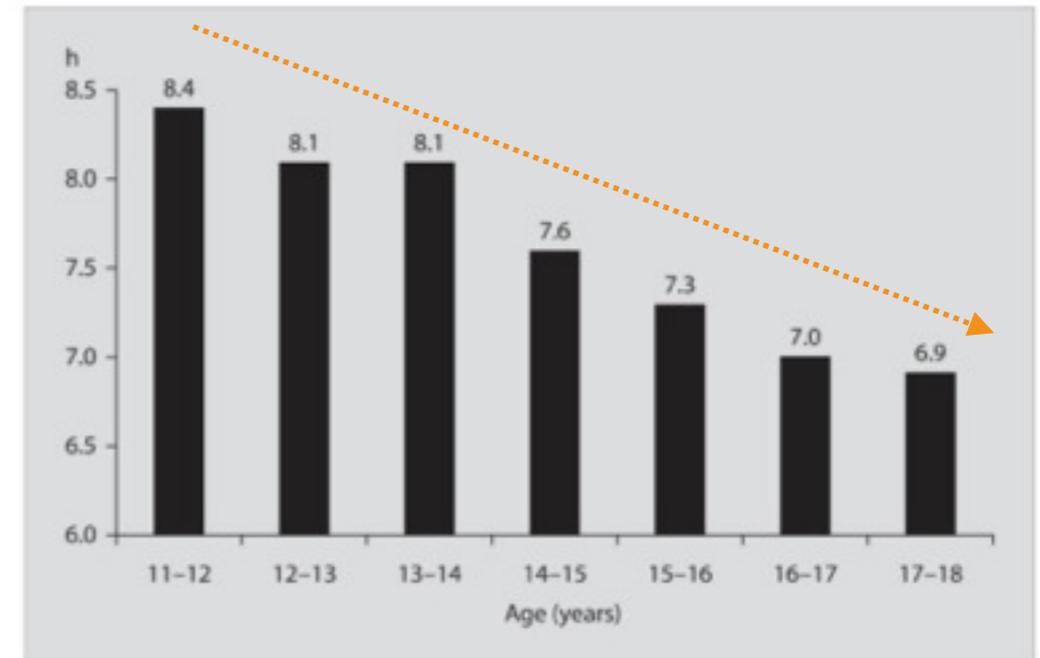


Carenza cronica di sonno e Obesità



Prevalence of overweight (>95th percentile) among American children and adolescents ages 2 to 19 years old from 1971 to 2004.

La prevalenza del sovrappeso è passata da circa il 5% nel 1971 a circa il 15% nel 2004 in ciascuna categoria di età



Self-reported sleep duration in American adolescents in 2004.

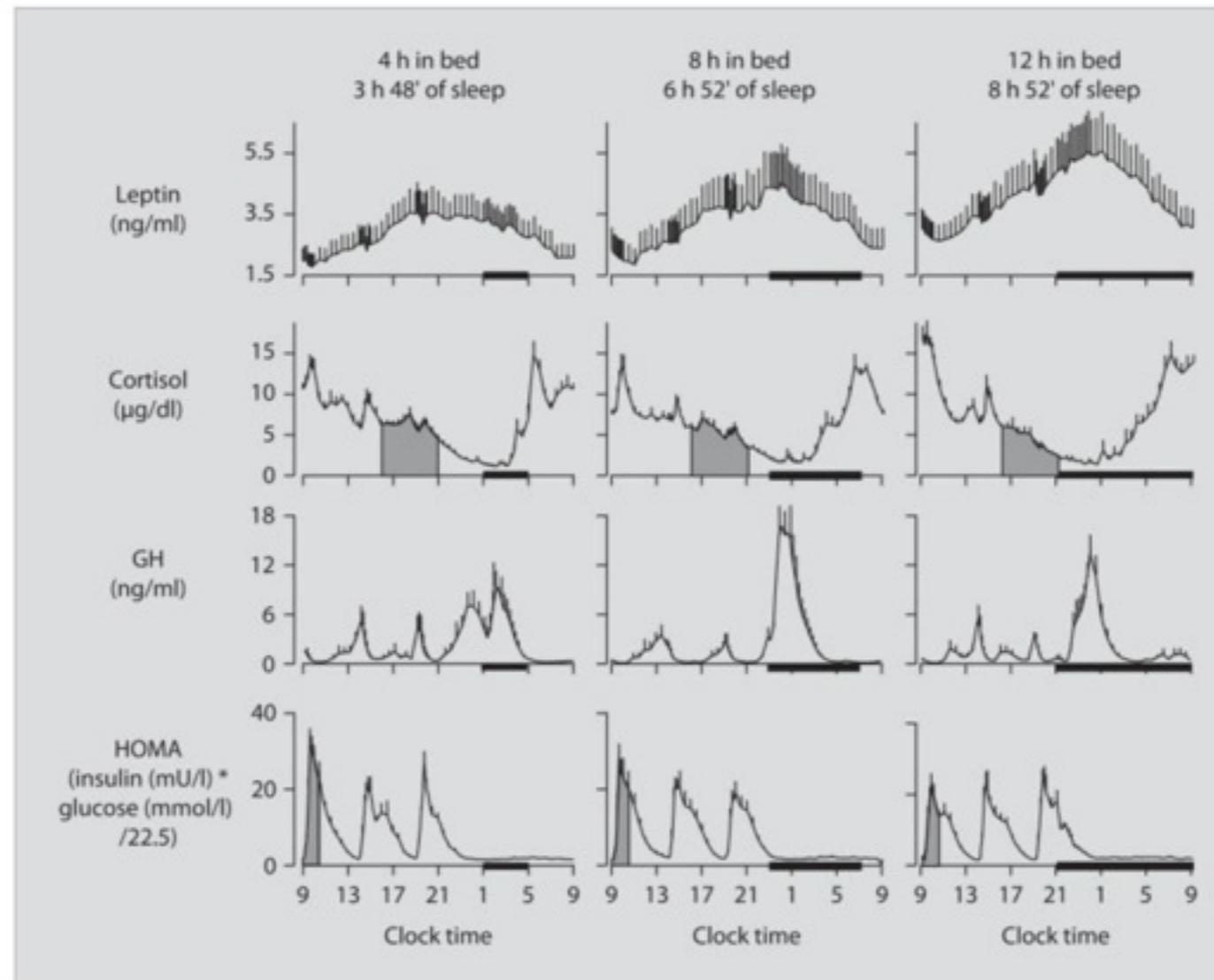
La quantità di sonno auto-valutata è inferiore alla durata fisiologica, pari a 9 ore, e scende a 7 ore o meno dai 16 ai 18 anni

Epidemiologia

Prospective studies of sleep (reported by the parents) and obesity risk in boys and girls.

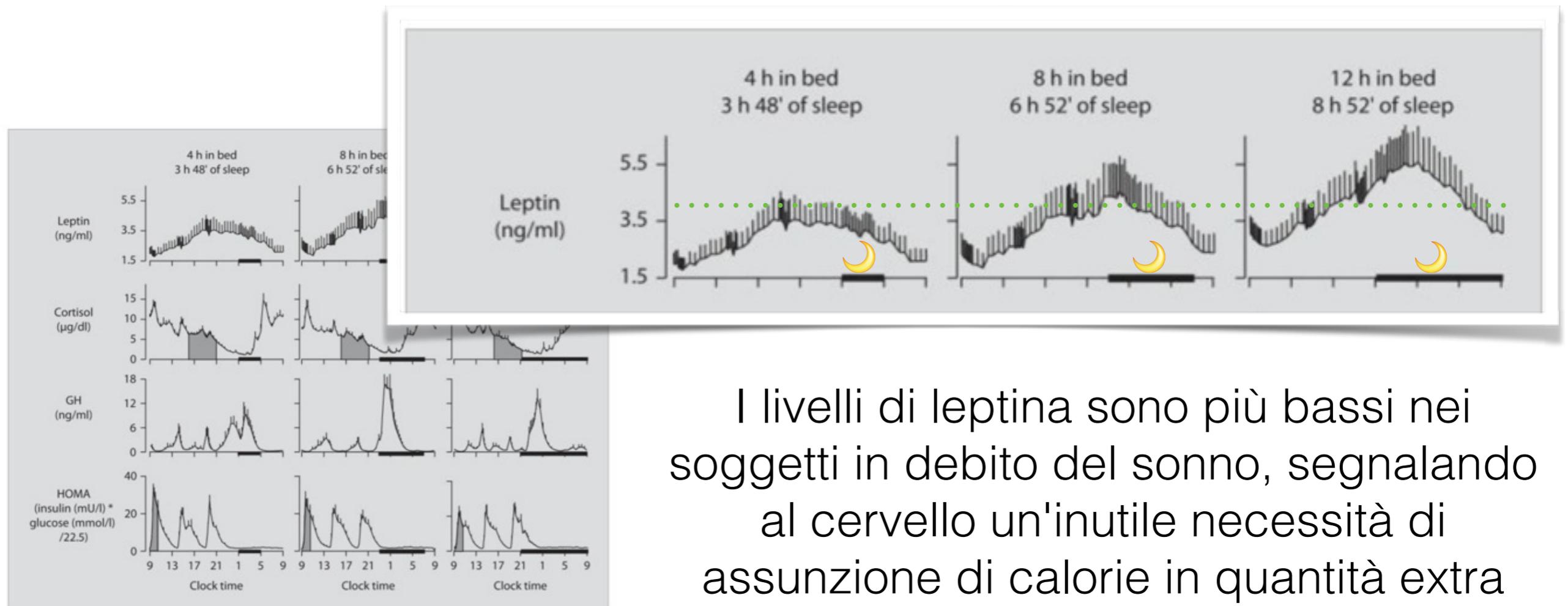
| Reference | Number of subjects and years of follow-up | Results | Country of origin |
|-----------------------------|---|--|-------------------|
| Lumeng et al. [18], 2007 | n = 785 aged 9–10 years (3rd grade) and 11–12 years (6th grade) | short sleep duration in 3rd grade is associated with overweight in 6th grade | USA |
| Agras et al. [19], 2004 | n = 150 sleep reported at 3-5 years weight measured at 9.5 years | less sleep time in childhood is a risk factor for childhood overweight | USA |
| Reilly et al. [20], 2005 | n = 7,758 sleep reported at 38 months obesity measured at 7 years | short sleep duration (<10.5 h) at age 3 years is associated with a risk of obesity | UK |
| Taveras et al. [21], 2008 | n = 915 sleep reported at 6 months, 1 year and 2 years BMI z score measured at 3 years | short sleep duration (<12 h/day) during infancy is associated with a higher BMI z score at 3 years | USA |
| Touchette et al. [22], 2008 | n = 1,138 sleep duration reported yearly from 2.5 to 6 years BMI measured at 2.5 and 6 years | persistent short sleepers (<10 h) increases risk of overweight and obesity in later childhood | Canada |
| Sugimori et al. [23], 2004 | n = 8,170 sleep and BMI measured at ages 3 and 6 years | short sleep duration (≤ 9 h) is associated with a risk of obesity in boys, not in girls | Japan |
| Snell et al. [24], 2007 | n = 2,281 aged 3–12 years at baseline and 5 years later | less sleep is associated with higher BMI, 5 years later | USA |

Studi sperimentali



Relationship between sleep duration and leptin, cortisol, GH and HOMA.

Studi sperimentali-Leptina



I livelli di leptina sono più bassi nei soggetti in debito del sonno, segnalando al cervello un'inutile necessità di assunzione di calorie in quantità extra

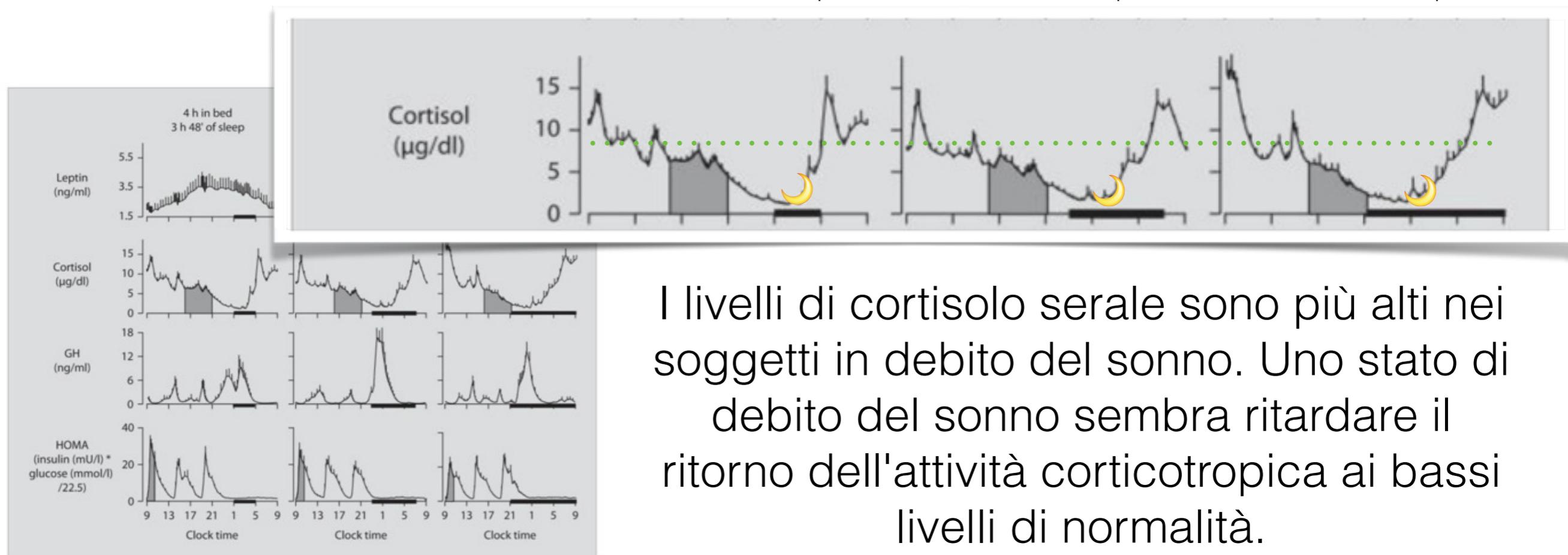
Relationship between sleep duration and leptin, cortisol, GH and HOMA.

Studi sperimentali-Cortisolo

4 h in bed
3 h 48' of sleep

8 h in bed
6 h 52' of sleep

12 h in bed
8 h 52' of sleep



I livelli di cortisolo serale sono più alti nei soggetti in debito del sonno. Uno stato di debito del sonno sembra ritardare il ritorno dell'attività corticotropica ai bassi livelli di normalità.

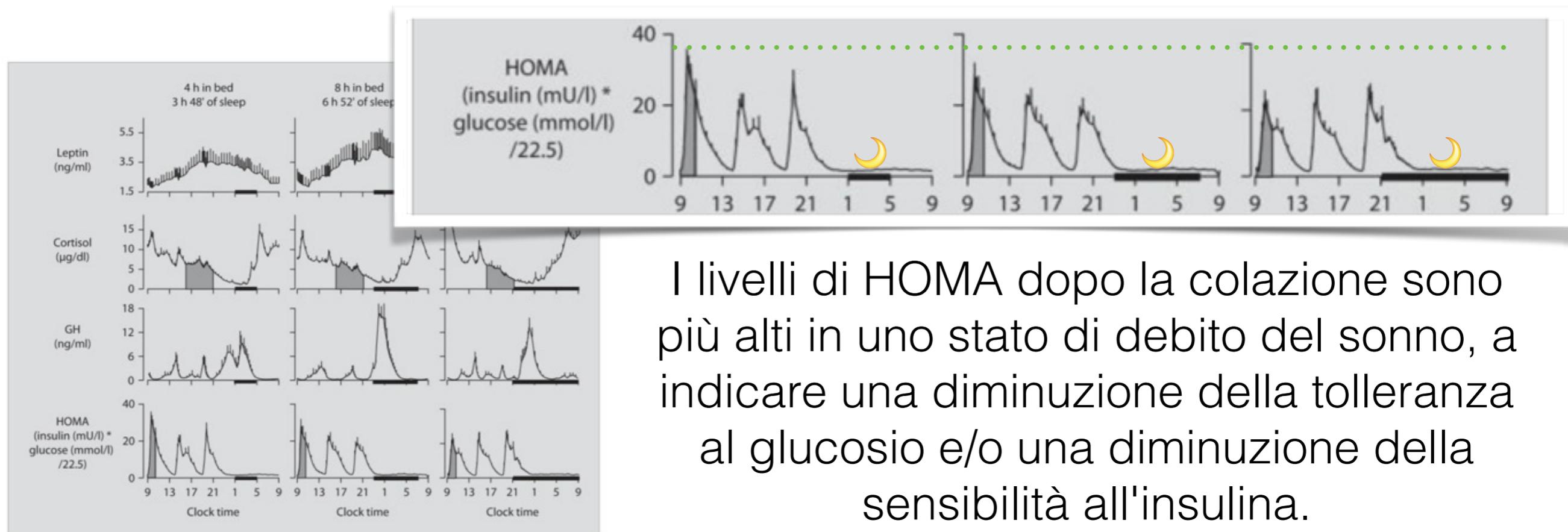
Relationship between sleep duration and leptin, cortisol, GH and HOMA.

Studi sperimentali-Insulina

4 h in bed
3 h 48' of sleep

8 h in bed
6 h 52' of sleep

12 h in bed
8 h 52' of sleep



Relationship between sleep duration and leptin, cortisol, GH and HOMA.

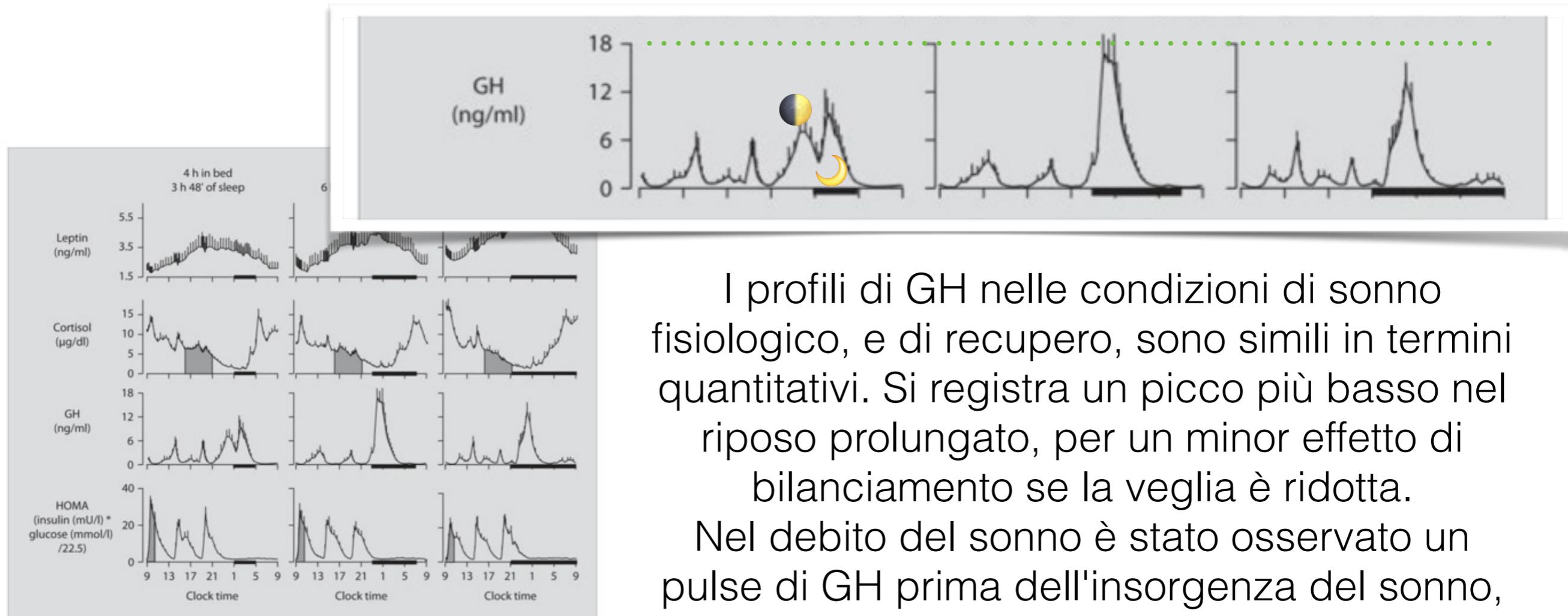
I livelli di HOMA dopo la colazione sono più alti in uno stato di debito del sonno, a indicare una diminuzione della tolleranza al glucosio e/o una diminuzione della sensibilità all'insulina.

Studi sperimentali-GH

4 h in bed
3 h 48' of sleep

8 h in bed
6 h 52' of sleep

12 h in bed
8 h 52' of sleep



Relationship between sleep duration and leptin, cortisol, GH and HOMA.

I profili di GH nelle condizioni di sonno fisiologico, e di recupero, sono simili in termini quantitativi. Si registra un picco più basso nel riposo prolungato, per un minor effetto di bilanciamento se la veglia è ridotta.

Nel debito del sonno è stato osservato un pulse di GH prima dell'insorgenza del sonno, oltre alla normale secrezione di GH nel sonno.

**La qualità del
sonno notturno
influenza le nostre
scelte alimentari?**



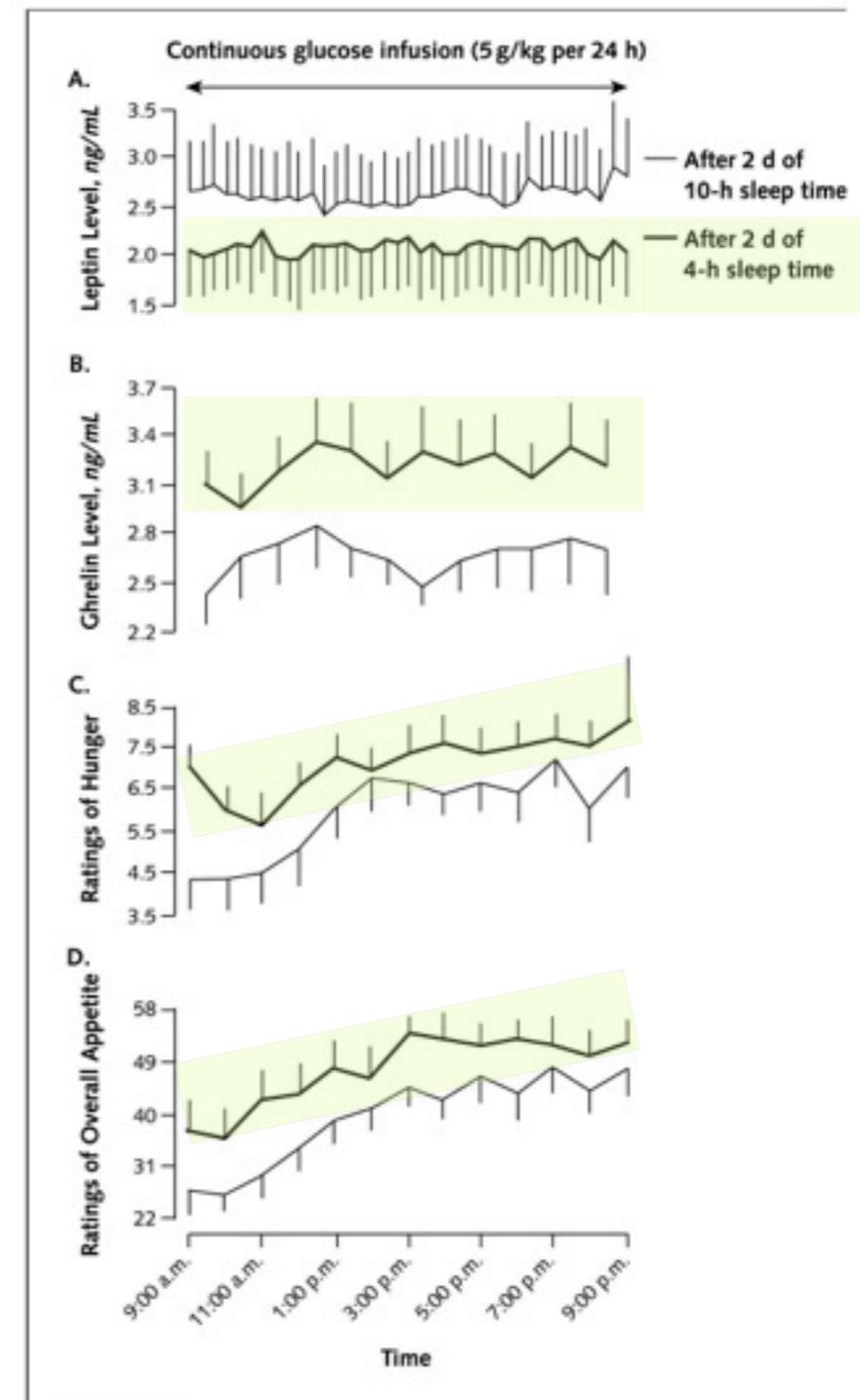
Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite

Karine Spiegel, PhD; Esra Tasali, MD; Plamen Penev, MD, PhD; and Eve Van Cauter, PhD
Ann Intern Med. 2004;141:846-850.

I profili di leptina e ghrelina dopo 2 giorni di 4 ore o di 10 ore di riposo notturno valutati per un arco di 12 ore (9:00 a.m. a 9:00 p.m.) si modificano significativamente nella fase di restrizione delle ore di sonno, con:

- livelli medi di leptina più bassi del 18 %
- livelli medi di ghrelina più alti del 28 % nel pomeriggio e prima parte della sera (12:00 a 9:00 p.m.)
- valutazione della fame più alta del 24 %
- valutazione dell'appetito complessivo più alta del 23 %, quello per cibo ad alto contenuto di carboidrati il più frequente (32%)

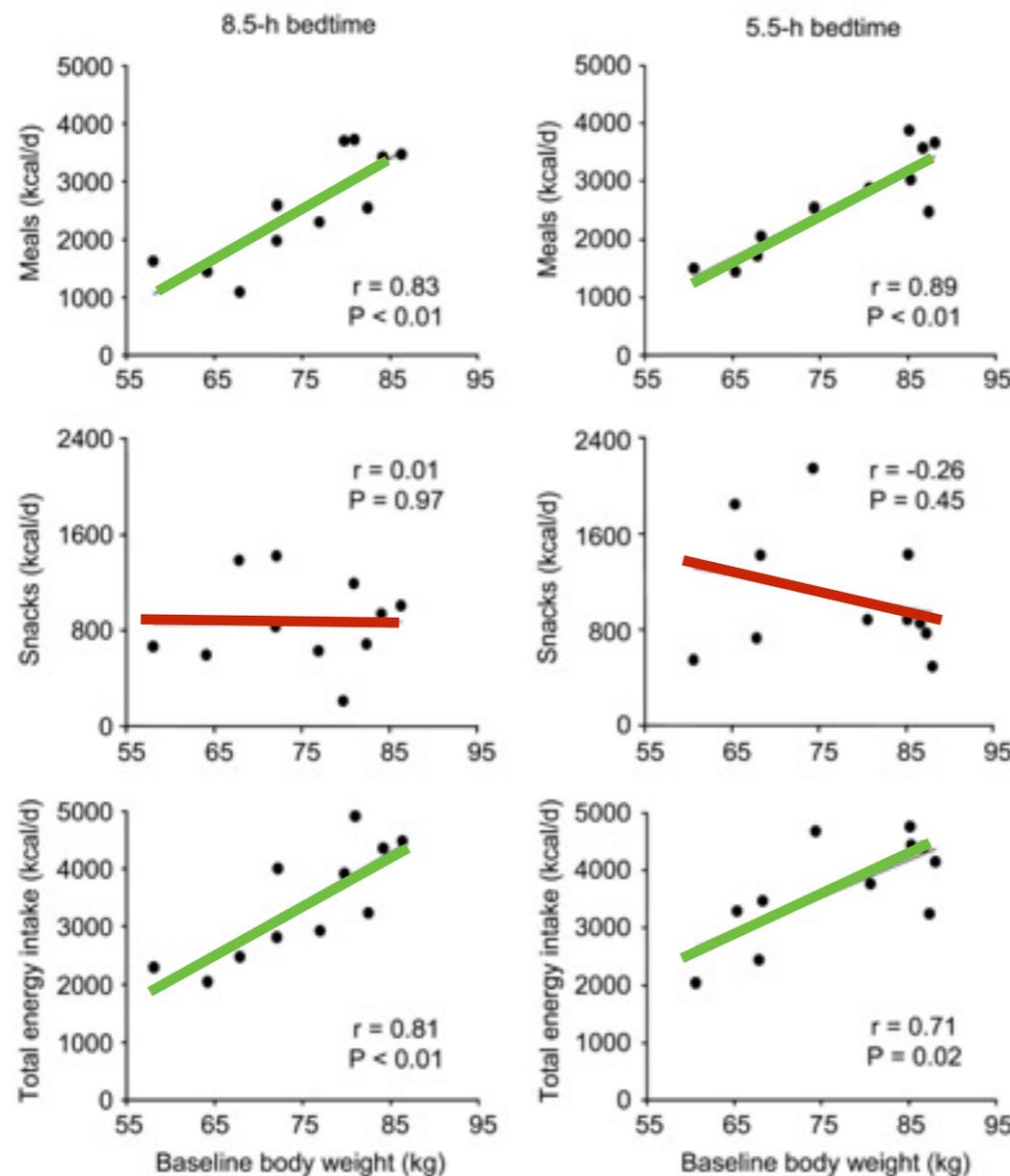
Figure 1. Effect of sleep duration on daytime leptin levels, ghrelin levels, hunger, and appetite.



A. Mean (\pm SE) daytime (9:00 a.m. to 9:00 p.m.) profiles of leptin after 2 days with 4 hours in bed or 2 days with 10 hours in bed. Mean leptin levels were 18% lower when sleep was restricted. B. Mean (\pm SE) daytime (9:00 a.m. to 9:00 p.m.) profiles of ghrelin from 9 of the 12 participants after 2 days with 4 hours in bed or 2 days with 10 hours in bed. Mean ghrelin levels were 28% higher in the afternoon and early evening (12:00 noon to 9:00 p.m.) when sleep was restricted. C and D. Ratings of hunger (C) (0- to 10-cm visual analogue scale) and overall appetite (D) (0- to 70-cm visual analogue scale) after 2 days with 4 hours in bed or 2 days with 10 hours in bed. When sleep was restricted, ratings of hunger and overall appetite increased by 24% and 23%, respectively.

Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks

Arlet V Nedeltcheva, Jennifer M Kilkus, Jacqueline Imperial, Kristen Kasza, Dale A Schoeller, and Plamen D Penev
 Am J Clin Nutr 2009;89:126–33.



| | 8.5-h bedtime | 5.5-h bedtime | Difference 5.5–8.5 h |
|---------------|---------------|---------------|------------------------|
| d) | 2536 ± 943 | 2611 ± 873 | 76 ± 368 |
| d) | 866 ± 365 | 1087 ± 541 | 221 ± 283 ² |
| ocal, n = 10) | 624 ± 355 | 737 ± 374 | 113 ± 226 |
| ocal, n = 10) | 236 ± 227 | 371 ± 272 | 136 ± 160 ² |

L'intake energetico medio relativo ai tre pasti principali non differiva nei due gruppi sperimentali, mentre nella condizione di restrizione di sonno è registrato un significativo incremento del consumo di snacks ad alto contenuto di carboidrati (65 % vs 61 %; $P=0.04$) soprattutto nel periodo compreso tra le 19:00-07:00

FIGURE 1. Average daily energy intake from meals (top panels), snacks (middle panels), and meals plus snacks (bottom panels) as a function of the initial body weight of the 11 subjects during the 8.5-h (left) and 5.5-h bedtime (right) conditions. Each panel shows a corresponding best-fit line along with the Spearman's correlation coefficient (r) and its P value.

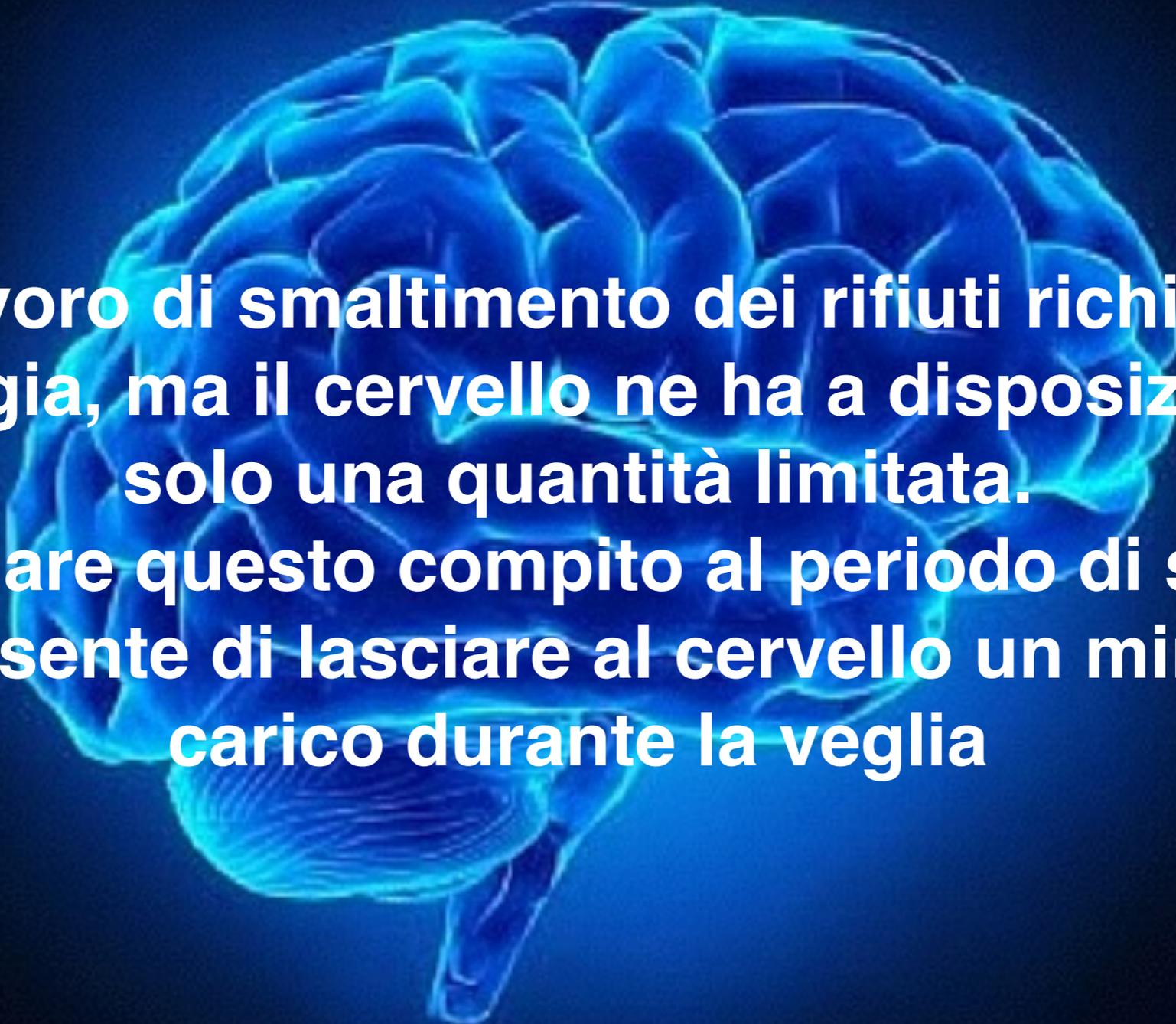
Carenza cronica di sonno e Diabete mellito

Alterations in glucose metabolism after sleep loss: 2 laboratory studies

| | p | % change from well-rested condition |
|---|--------------|-------------------------------------|
| 5 nights of 4-hour bedtimes (n = 11) | | |
| Glucose tolerance ($\% \cdot \text{min}^{-1}$) | ≤ 0.003 | -43 ± 12 |
| Acute insulin response to glucose ($\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$) | ≤ 0.03 | -27 ± 10 |
| Glucose effectiveness | ≤ 0.05 | -25 ± 19 |
| Insulin sensitivity, $10^4 \text{ min}^{-1} (\mu\text{U}/\text{ml})^{-1}$ | ≤ 0.04 | -24 ± 9 |
| Disposition index | 0.004 | -50 ± 6 |
| 3 nights of slow-wave sleep suppression (n = 9) | | |
| Glucose tolerance, $\% \cdot \text{min}^{-1}$ | ≤ 0.03 | -23 ± 9 |
| Acute insulin response to glucose, $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ | ≤ 0.73 | $+11 \pm 11$ |
| Glucose effectiveness | ≤ 0.19 | -15 ± 10 |
| Insulin sensitivity, $10^4 \text{ min}^{-1} (\mu\text{U}/\text{ml})^{-1}$ | ≤ 0.009 | -25 ± 8 |
| Disposition index | ≤ 0.02 | -20 ± 7 |

In uno stato di debito di sonno la tolleranza al glucosio è ridotta di oltre il 40%, sia per un ridotto consumo di glucosio a livello cerebrale (efficacia del glucosio - 25 %) che periferico (indice di disposizione - 50 %)

La soppressione del sonno profondo a onde lente, con stimoli acustici, per 3 notti consecutive, riproduce risultati qualitativamente simili

A glowing blue brain with white text overlaid. The brain is shown from a top-down perspective, with its gyri and sulci clearly visible. The text is centered over the brain and reads:

**Il lavoro di smaltimento dei rifiuti richiede energia, ma il cervello ne ha a disposizione solo una quantità limitata.
Confinare questo compito al periodo di sonno consente di lasciare al cervello un minor carico durante la veglia**