



Roma, 9-12 novembre 2017

Simposio AME Onlus



Hypnos in Endocrinologia: La medicina è il sonno?

Sonno e Bioritmi

Giuseppe Turiano

Endocrinologia – Ospedale Papardo - Messina



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



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:

1. Astra Zeneca
2. Ibsa Farmaceutici



Roma, 9-12 novembre 2017

I RITMI BIOLOGICI



ITALIAN CHAPTER



- **Le FUNZIONI BIOLOGICHE** sono organizzate in modo ordinato e periodico secondo **RITMI**, che hanno diverse lunghezze d'onda e periodicità temporali
- **RITMI CIRCADIANI**: hanno un andamento periodico di *24 ore* in condizioni di normale adattamento



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

- Il sistema endocrino è indubbiamente al centro della biologia circadiana
- questo ritmo è associato ad un meccanismo intrinseco conosciuto come orologio biologico circadiano
- affinché faciliti l'adattamento corporeo a fattori ambientali e comportamentali



Roma, 9-12 novembre 2017

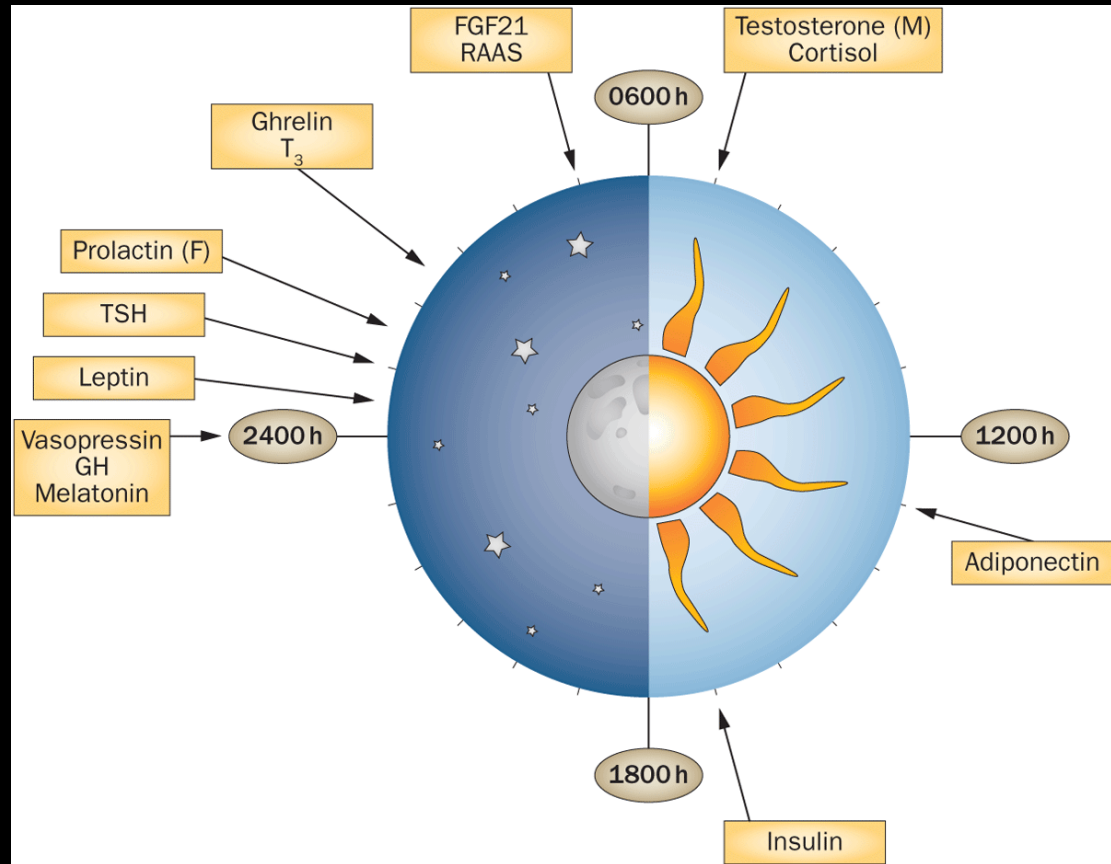
The time of day at which circulating levels of key endocrine factors peak in humans



ITALIAN CHAPTER

The best-studied of endocrine factors are the hypothalamic-pituitary axes

Gamble, K. L. *et al.* (2014)
Circadian clock control of endocrine factors
Nat. Rev. Endocrinol. doi:
10.1038/nrendo.2014.78





ENDOCRINE FACTORS IN 24 h IN HUMANS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

| Hormone | Time of peak |
|--------------|--|
| CORTISOL | 07.00-08.00 |
| GH | PULSATILE SECRETION, WITH INCREASED AMPLITUDE AT NIGHT |
| TESTOSTERONE | 07.00 |
| TSH | 01.00-02.00 |
| ADIPONECTIN | 12.00-14.00 |
| INSULIN | 17.00 |
| MELATONIN | MIDDLE OF THE NIGHT |



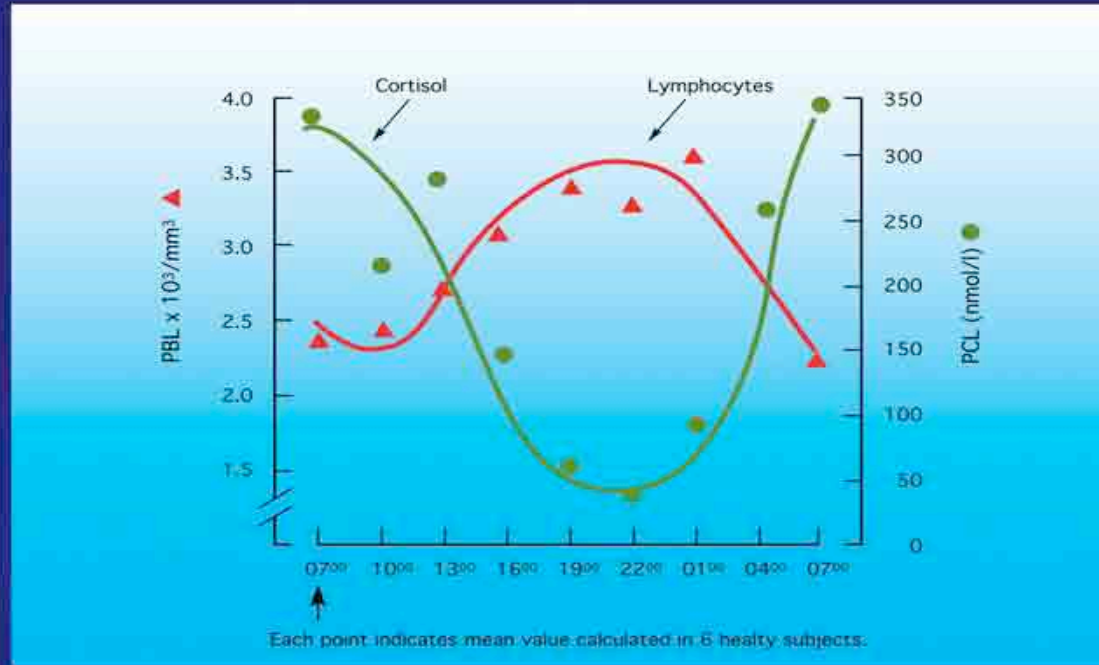
Roma, 9-12 novembre 2017

Ritmi circadiani



ITALIAN CHAPTER

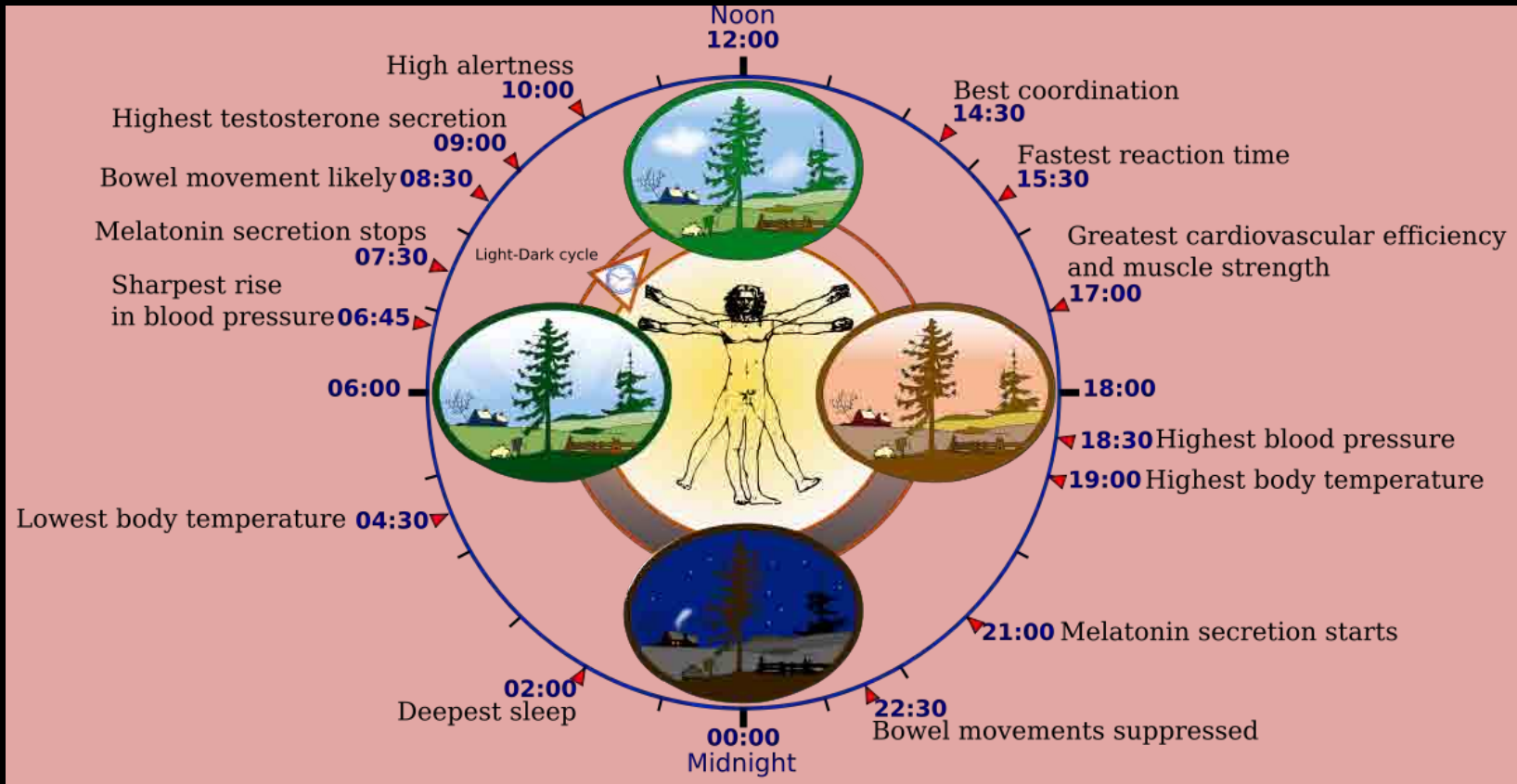
CIRCADIAN VARIATION OF CORTISOL AND LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD





ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017





Roma, 9-12 novembre 2017

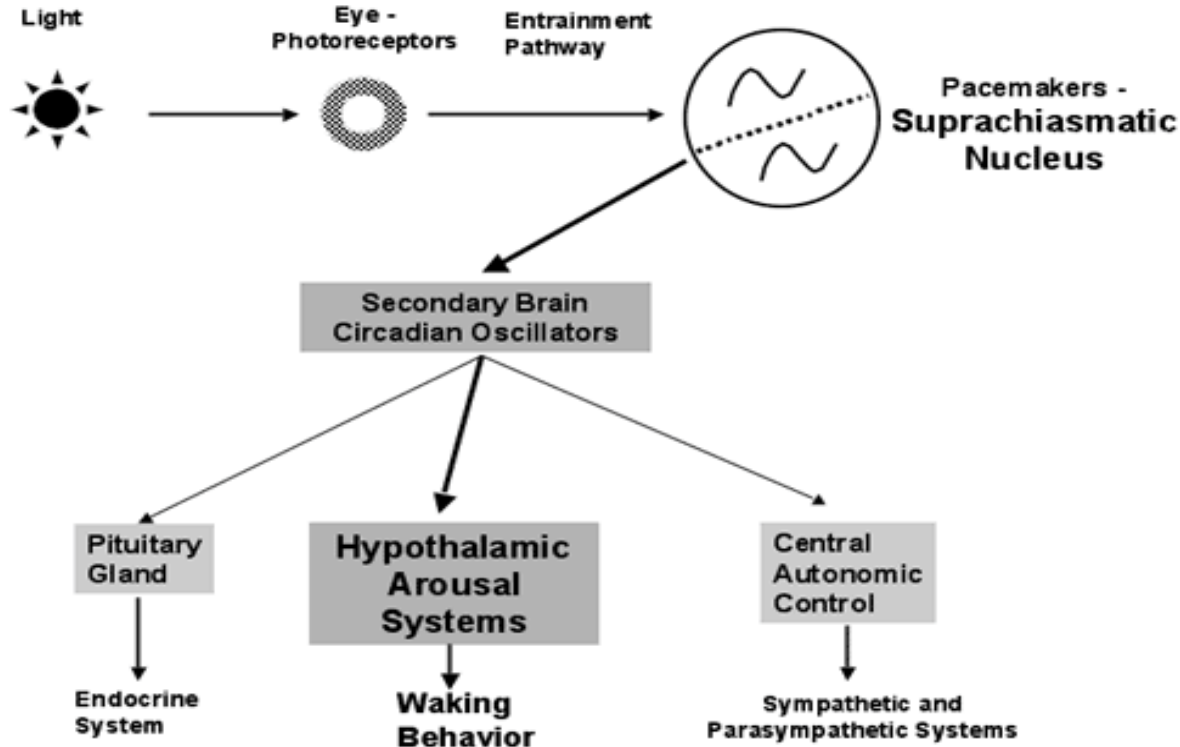
Suprachiasmatic Nucleus (SCN)



ITALIAN CHAPTER

Medscape®

www.medscape.com

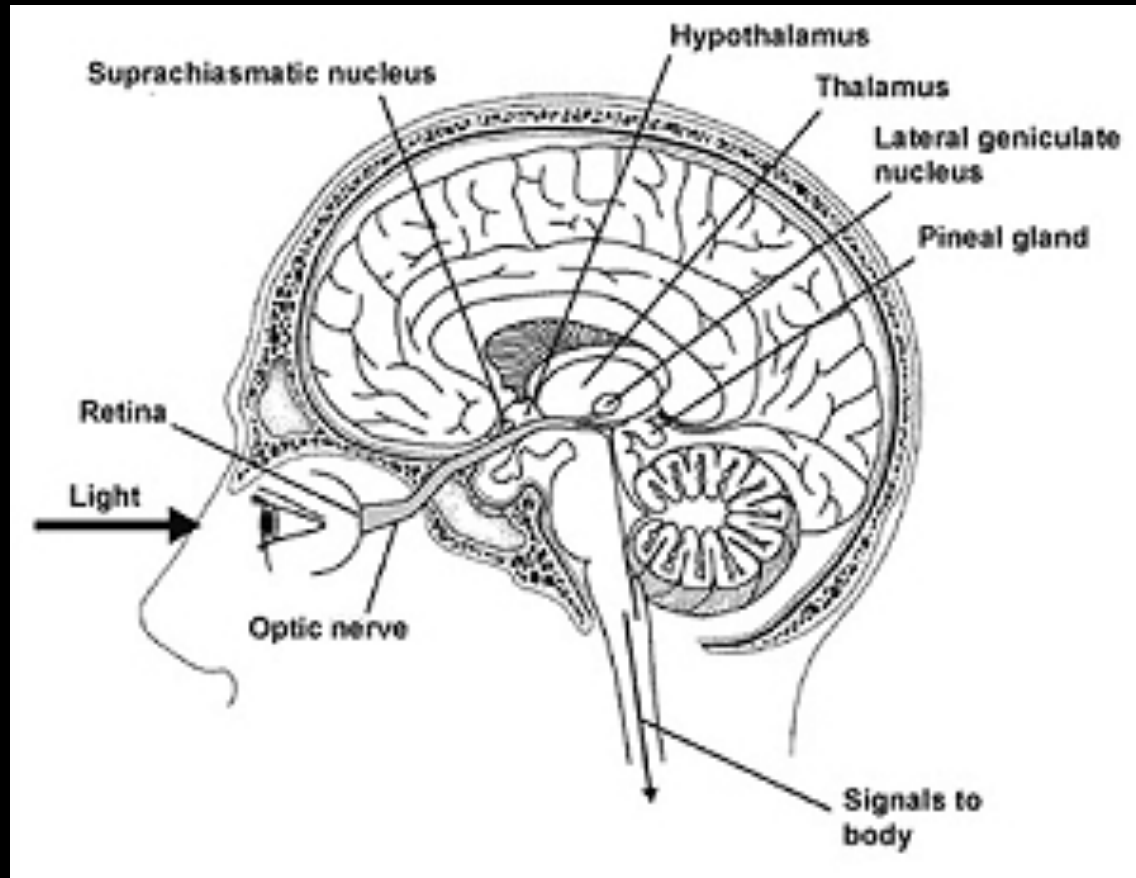




Roma, 9-12 novembre 2017



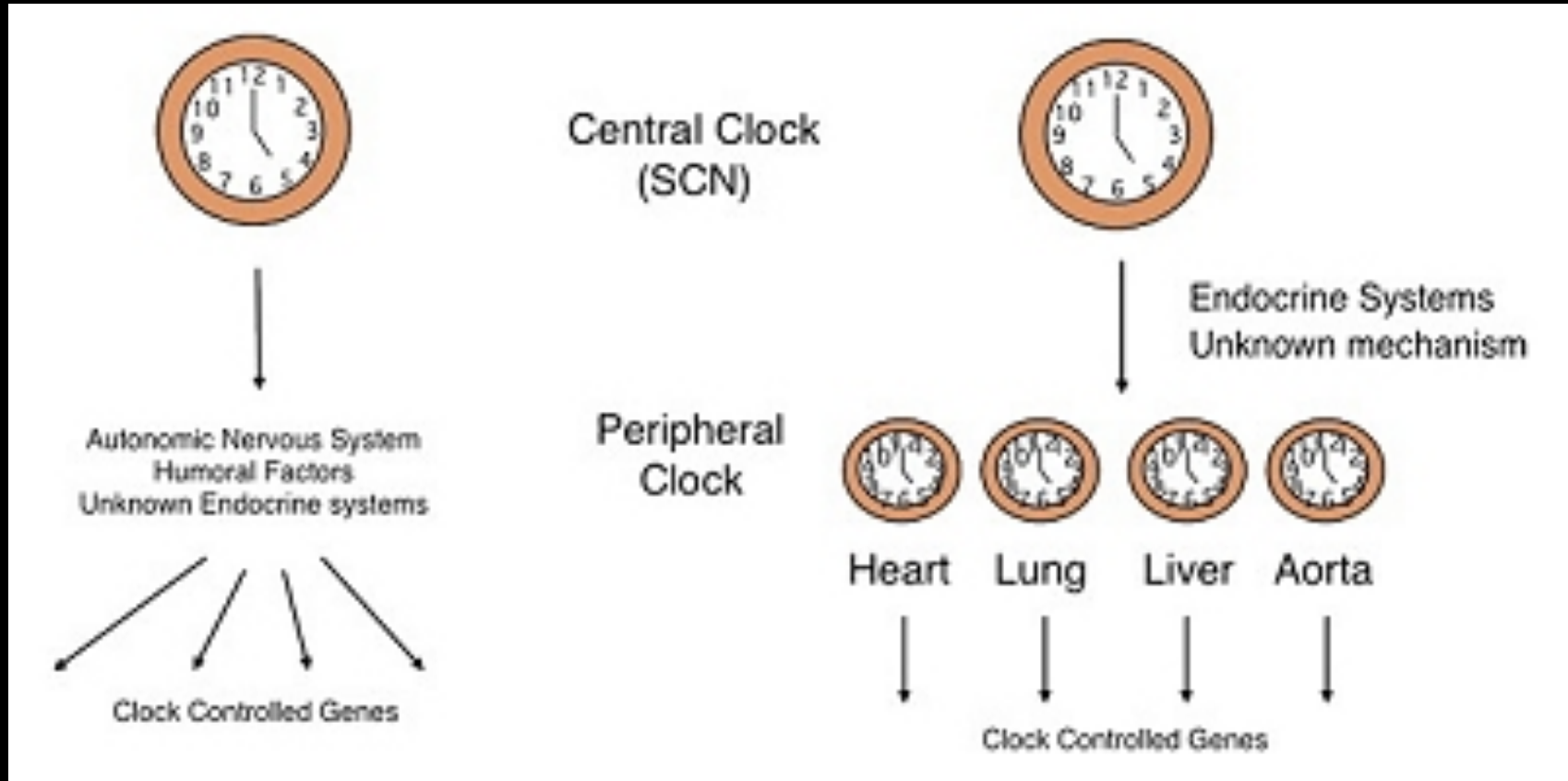
ITALIAN CHAPTER





ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

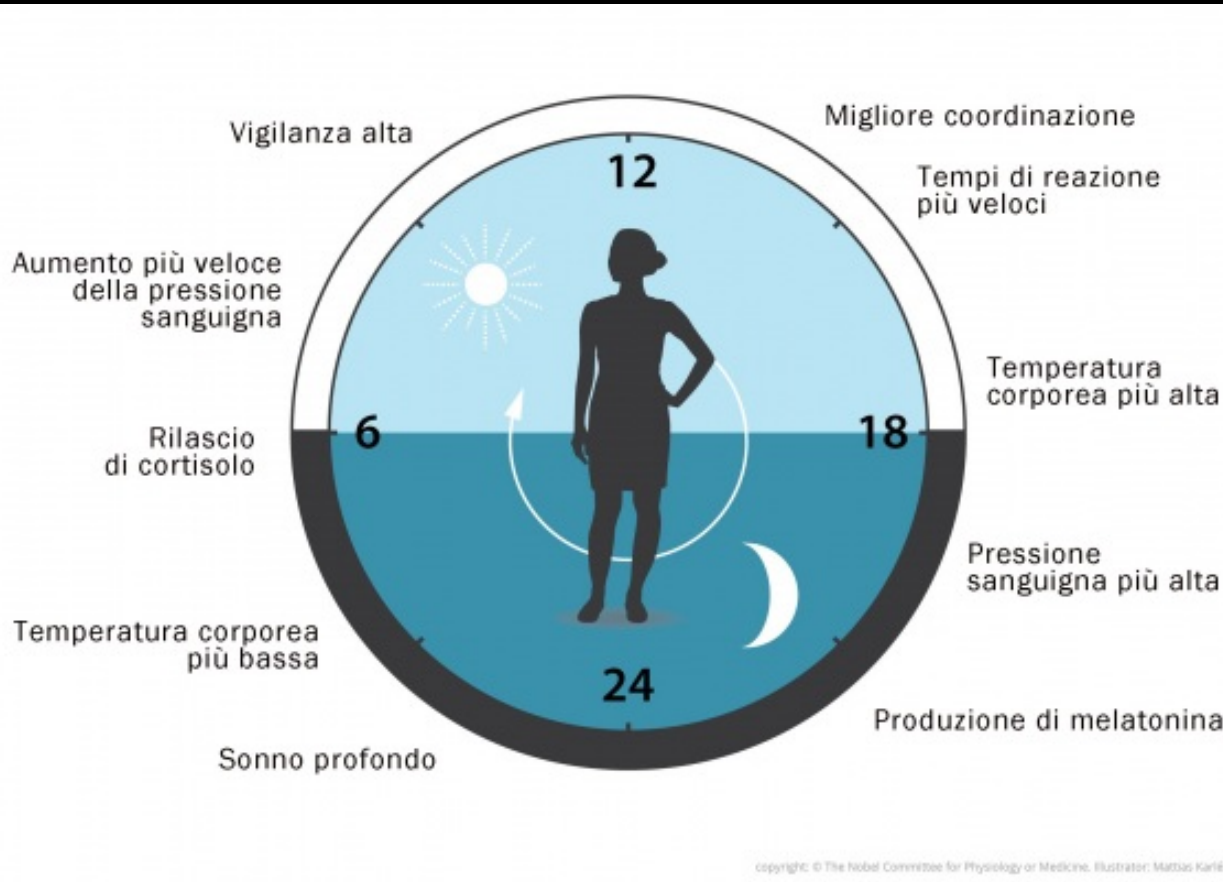




Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

Hall, Rosbach and Young



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

Motivazione del Nobel



ITALIAN CHAPTER



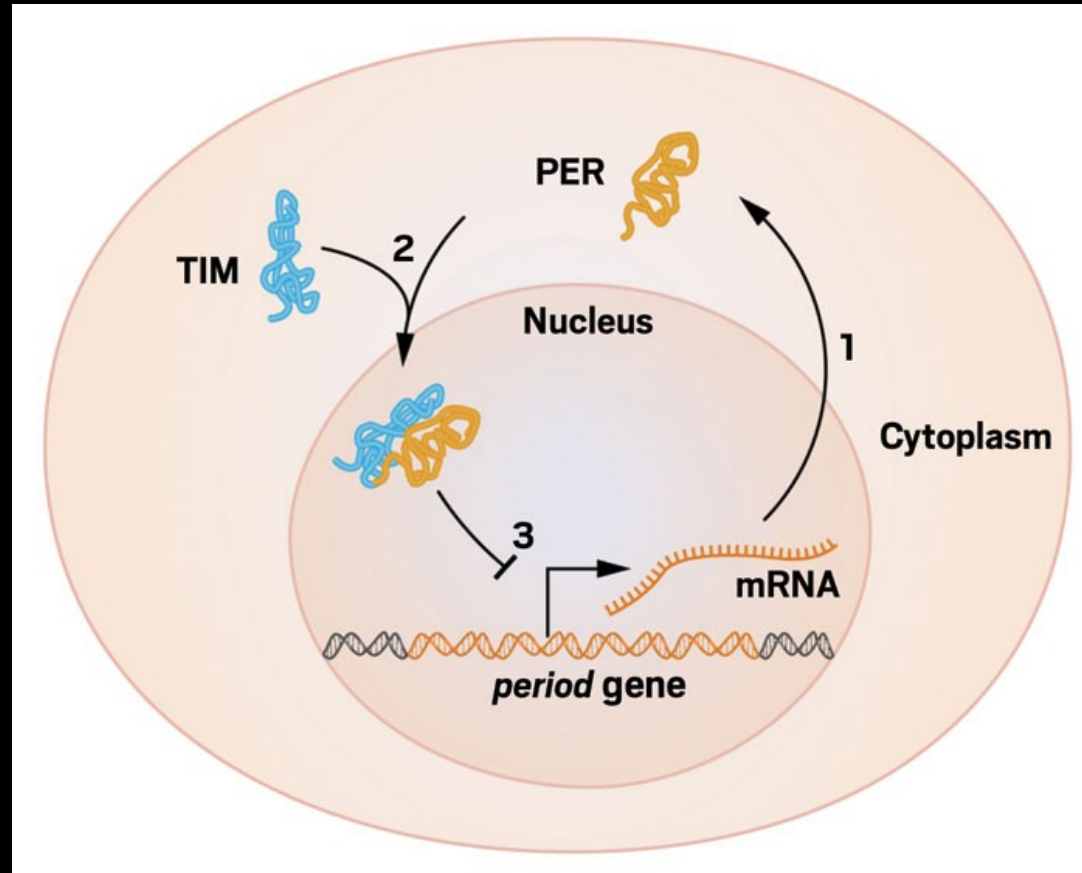
The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young for their elucidation of the molecular mechanisms controlling circadian rhythm. Their pioneering work in *Drosophila* uncovered the internal oscillators, or clocks, that synchronise cellular metabolism and organismal behaviour to the light/dark cycle to generate biological rhythms with 24 hour periodicity.



Roma, 9-12 novembre 2017



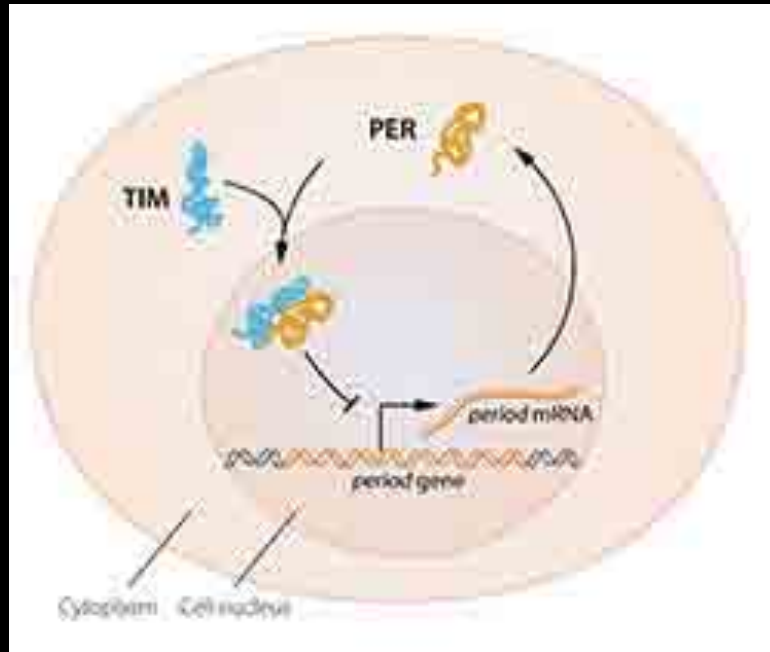
ITALIAN CHAPTER



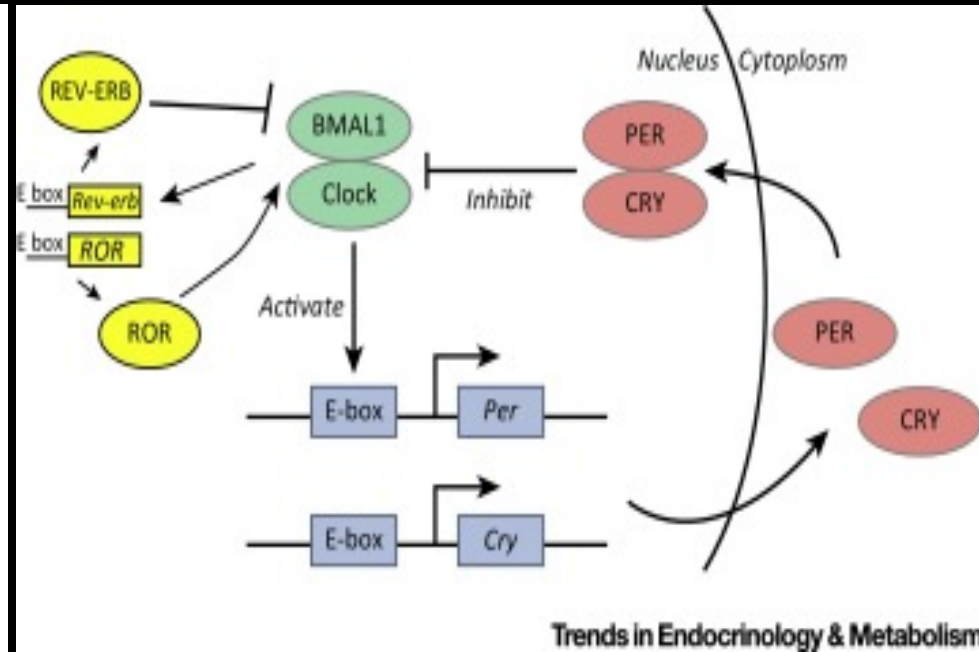


Roma, 9-12 novembre 2017

drosophila



mammiferi





Roma, 9-12 novembre 2017

Definizione del sonno



ITALIAN CHAPTER



Fenomeno biologico ciclico, caratterizzato dalla perdita della coscienza e dall'interruzione dei rapporti sensomotori che tengono unito il soggetto al suo ambiente



Roma, 9-12 novembre 2017

The synaptic homeostasis hypothesis (SHY)



ITALIAN CHAPTER



Passiamo un terzo della nostra vita dormendo, ma ancora non sappiamo esattamente perchè dormiamo

Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration

Giulio Tononi and Chiara Cirelli

Department of Psychiatry, University of Wisconsin

Neuron. Author manuscript; available in PMC 2015 January 08.



Roma, 9-12 novembre 2017

The synaptic homeostasis hypothesis (SHY)



ITALIAN CHAPTER



Il sonno rigenera e riequilibra il cervello, sfoltendo la nostra "foresta" neuronale. Da svegli impariamo di continuo nuove cose (magari anche irrilevanti) e ciò rafforza le connessioni tra i neuroni, ispessendo le sinapsi. Ma a un certo punto potrebbe non esserci più spazio per nuove connessioni e non riusciremo più a imparare nulla. Dormire risolve il problema, assottigliando le sinapsi: così i ricordi irrilevanti vengono eliminati. E i ricordi importanti si consolidano grazie al minor affollamento del cervello

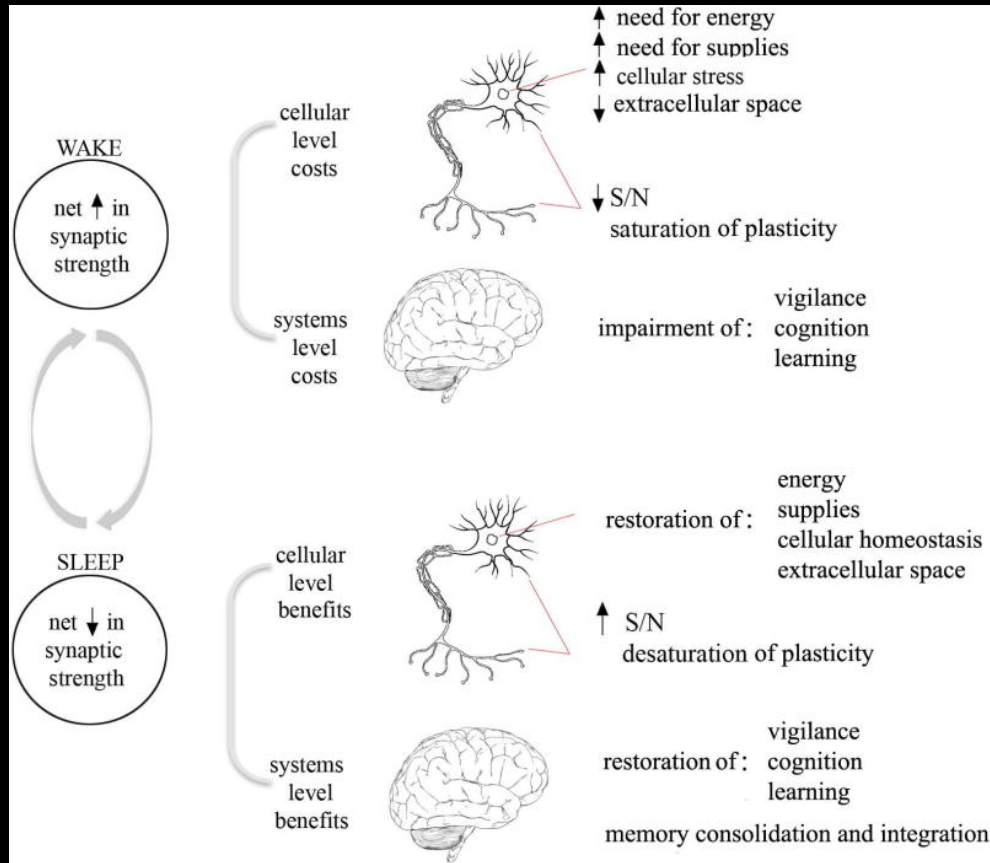


Roma, 9-12 novembre 2017

The synaptic homeostasis hypothesis (SHY)



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



La fase NREM si alterna nel sonno alla fase REM, è composta da 4 stadi:

- **Stadio 1** (addormentamento)
- **Stadio 2** (sonno leggero)
- **Stadio 3** (sonno profondo)
- **Stadio 4** (sonno molto profondo)



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Fasi del Sonno





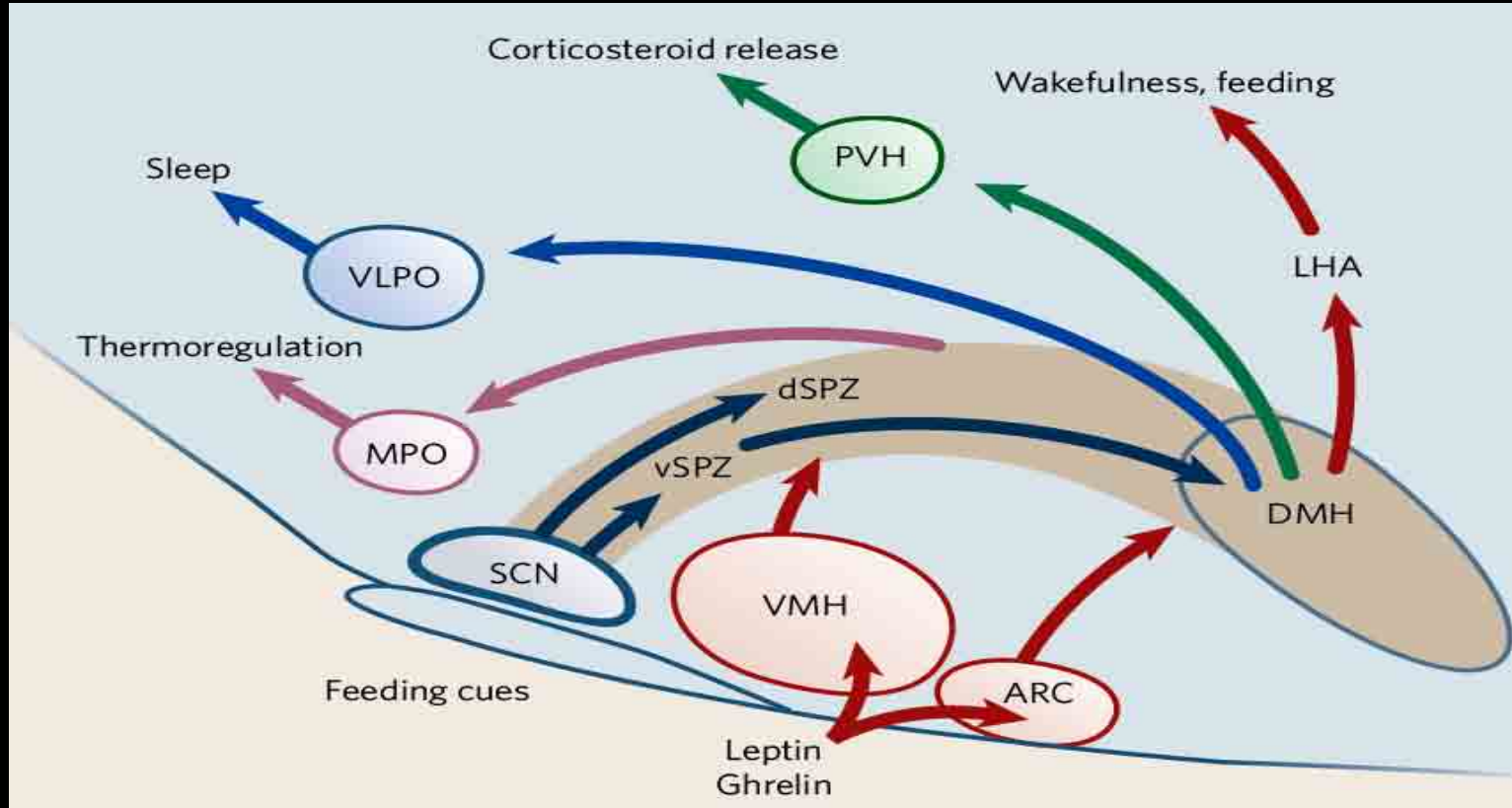
Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- l'ipotalamo, il proencefalo basale, la formazione reticolare del tronco encefalico e il locus coeruleus.
- Il sonno **NREM** sembra essere gestito dal neurotrasmettitore principale che è la **serotonina**.
- **Il sistema reticolare ascendente del tronco cerebrale** e la parte posteriore dell'ipotalamo sono connessi con **la veglia** assieme al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, coinvolto nei ritmi circadiani e nel ritmo sonno-veglia.
- La componente dei nuclei dorsali del rafe e il locus coeruleus (**noradrenergico**) hanno un'azione di inibizione del sonno REM, mentre le strutture colinergiche ponto-mesencefaliche lo attivano.





Roma, 9-12 novembre 2017

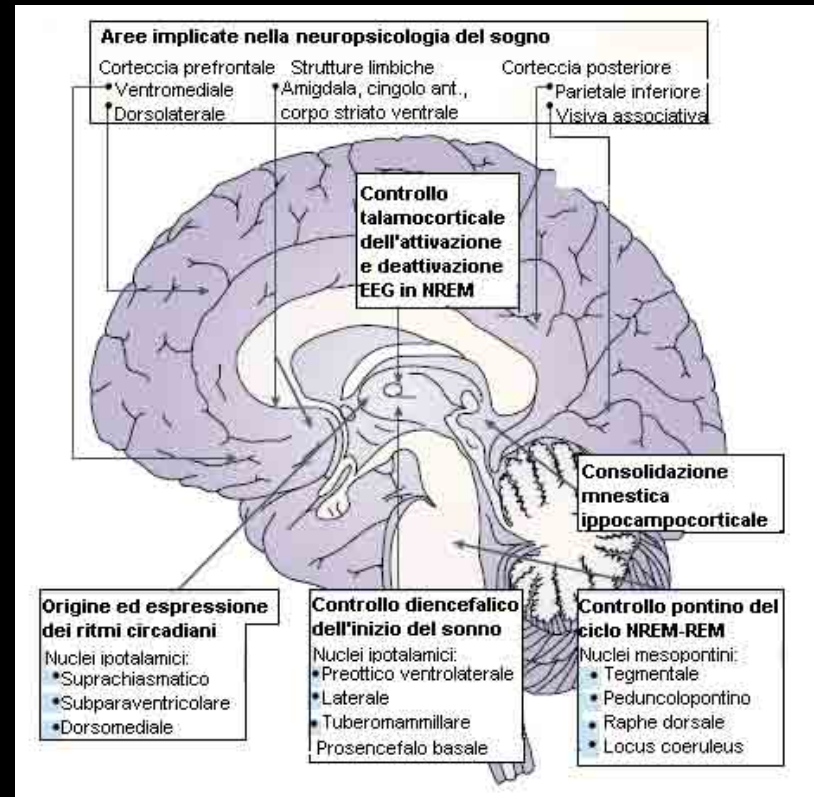


ITALIAN CHAPTER



- Sostanze ipnogene o principi attivi del sonno in sé non esistono.

- Esiste una varietà di segnali chimici prodotti dalle varie attività della veglia, che determinano quale gruppo neuronale attivare per produrre le diverse fasi e i diversi tipi di sonno cui andiamo incontro durante la notte





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

VEGLIA

- **Raphe** serotonina
- **Locus coeruleus** noradrenalina (*desincronizzazione corticale*)
- **Substantia nigra** dopamina (*veglia comportamentale*)
- **Mesencefalo, ponte** acetilcolina (*desincronizzazione corticale*)
- **Giunzione ipotalamo ant.-ip. post.** orexina



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

INIZIO SONNO (NREM)

diminuzione secrezione serotonina

adenosina (facilitazione sonno ad onde lente)

Sangue, *liquor Delta Sleep Inducing Peptide* (modulatore, facilitazione fusi e onde lente)

TRANSIZIONE NREM-REM

cessazione secrezione serotonina

cessazione secrezione noradrenalina

aumento secrezione acetilcolina



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



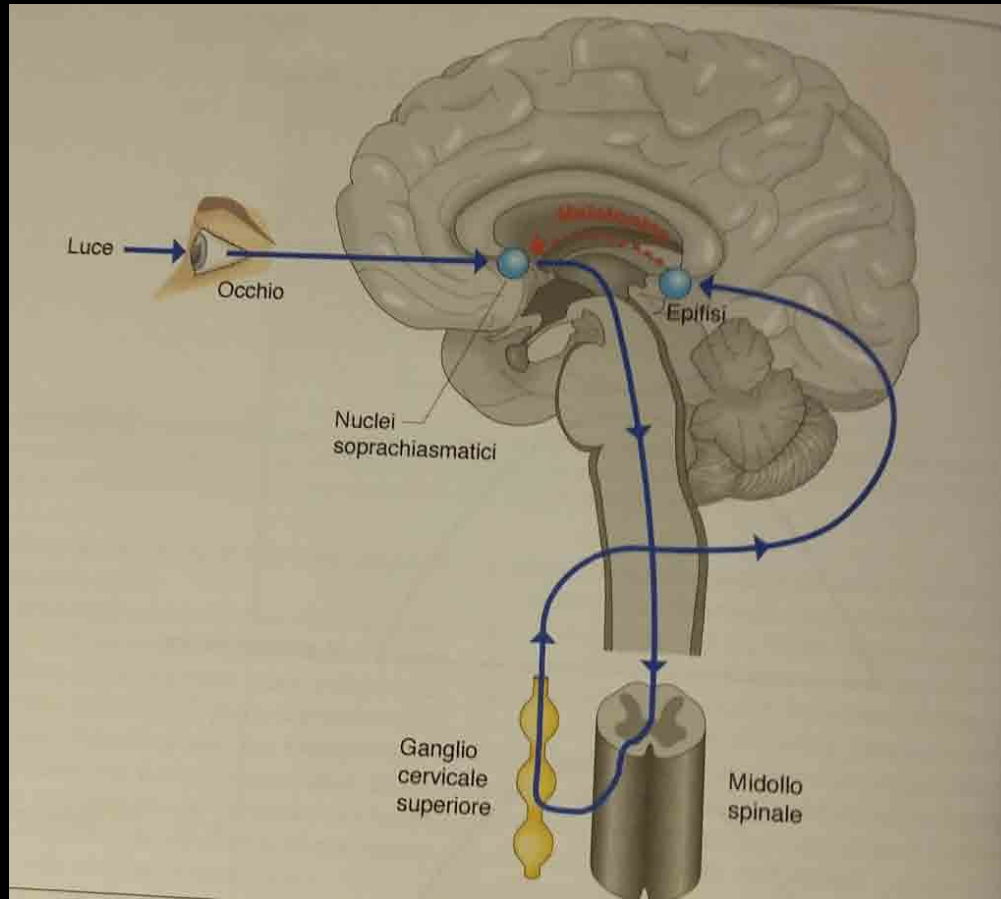
- Solitamente, la fase REM si verifica 90 minuti dopo l'inizio del sonno. Il primo periodo REM dura tipicamente 10 minuti, mentre l'ultimo può durare anche un'ora.
- Durante questa fase, caratterizzata da un'intensa attività cerebrale, gli occhi si muovono rapidamente in diverse direzioni, e il soggetto sogna; simultaneamente compare però la paralisi della maggior parte dei muscoli volontari. **Il sonno REM è così un mix di un intenso stato di eccitazione cerebrale e di immobilità muscolare:** per questa ragione è talvolta chiamato sonno paradossale.



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



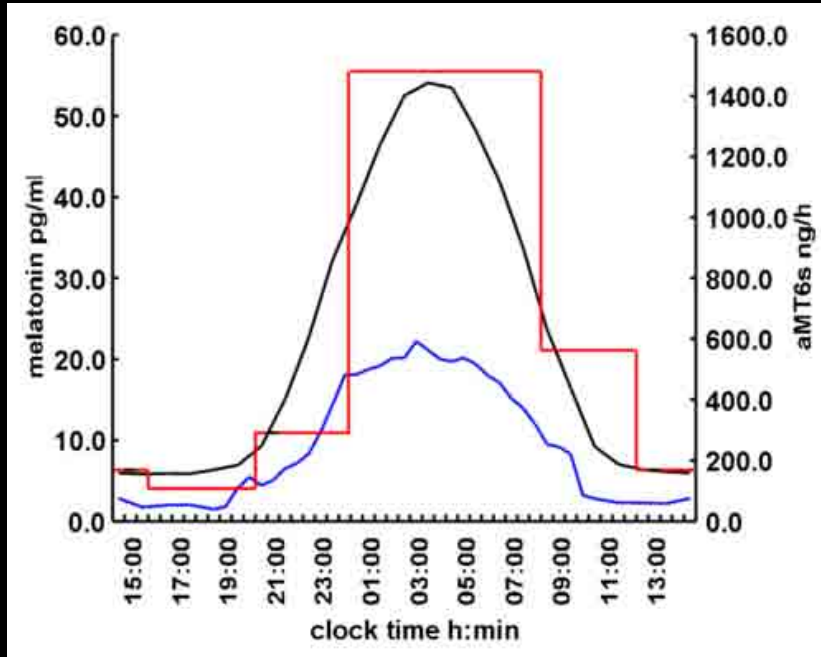


Roma, 9-12 novembre 2017

Melatonin



ITALIAN CHAPTER



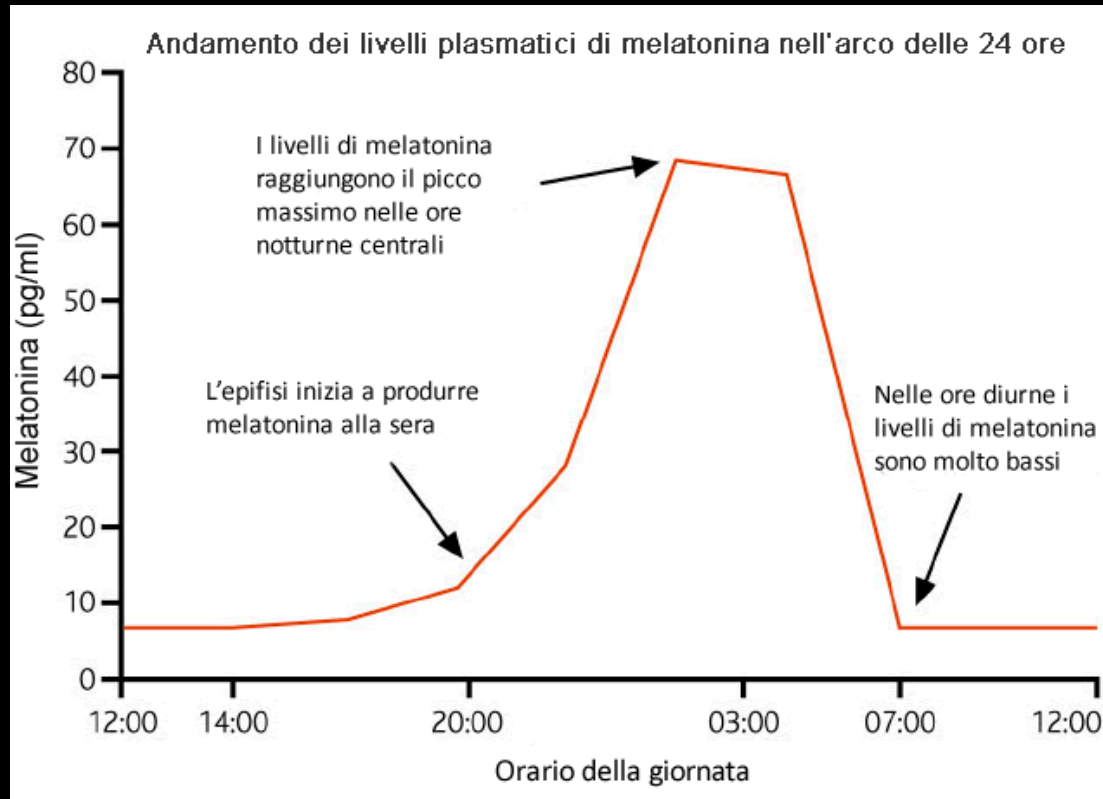
- In a "normal" environment, melatonin is secreted during the night in healthy humans
- The onset of secretion is usually around 2100 to 2200 hours
- Endogenous melatonin production is clearly closely related to the onset and offset of sleep



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

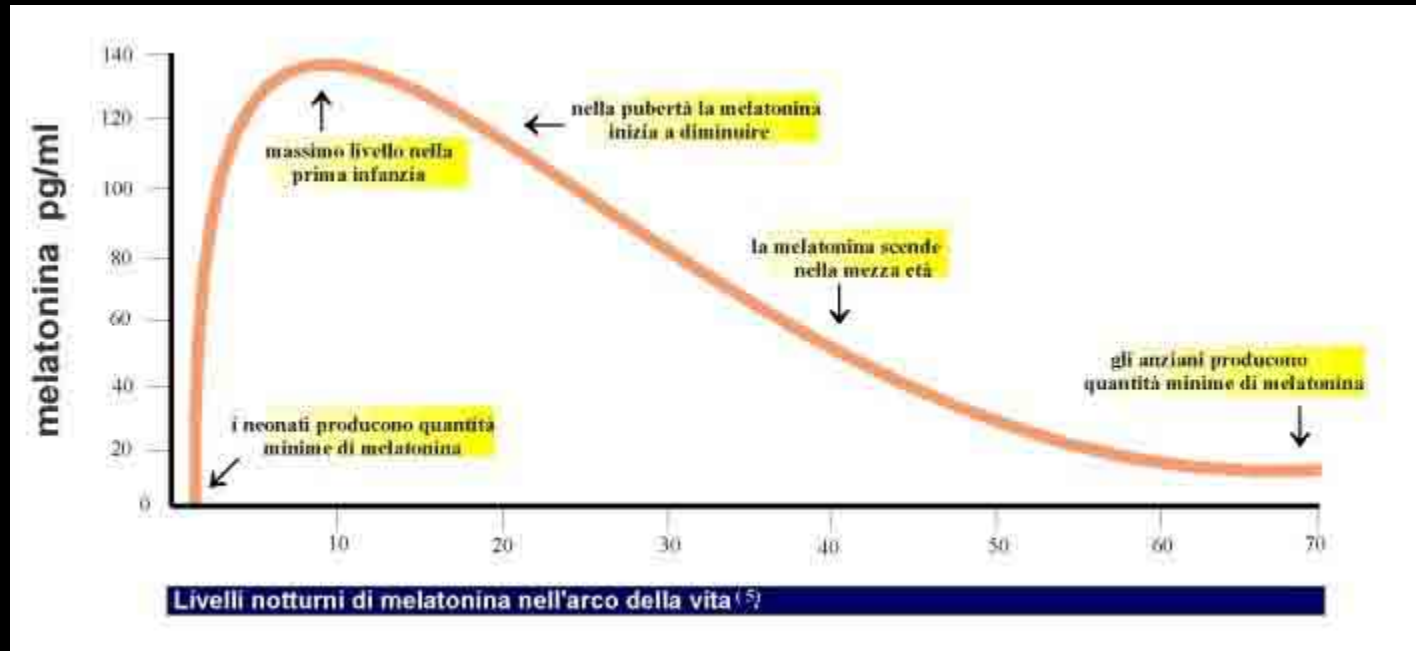




Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

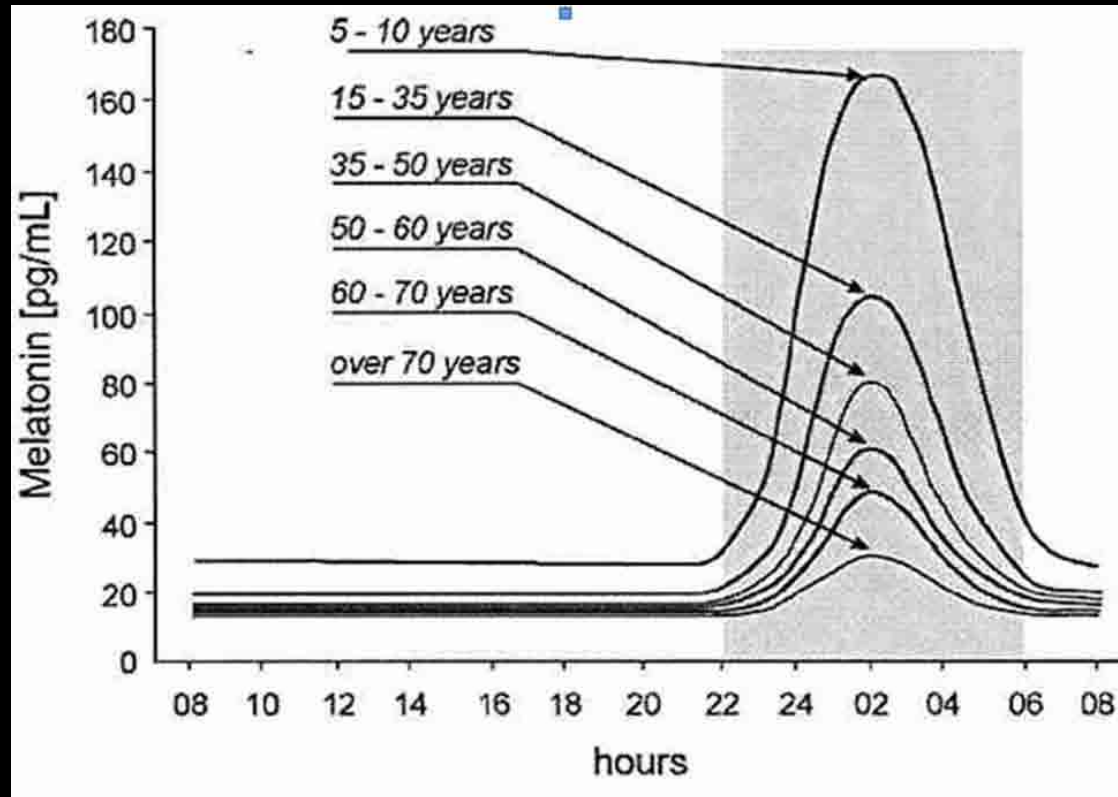




Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Neurodegenerative diseases
correlate clinically with disruption of
sleep and circadian rhythms



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

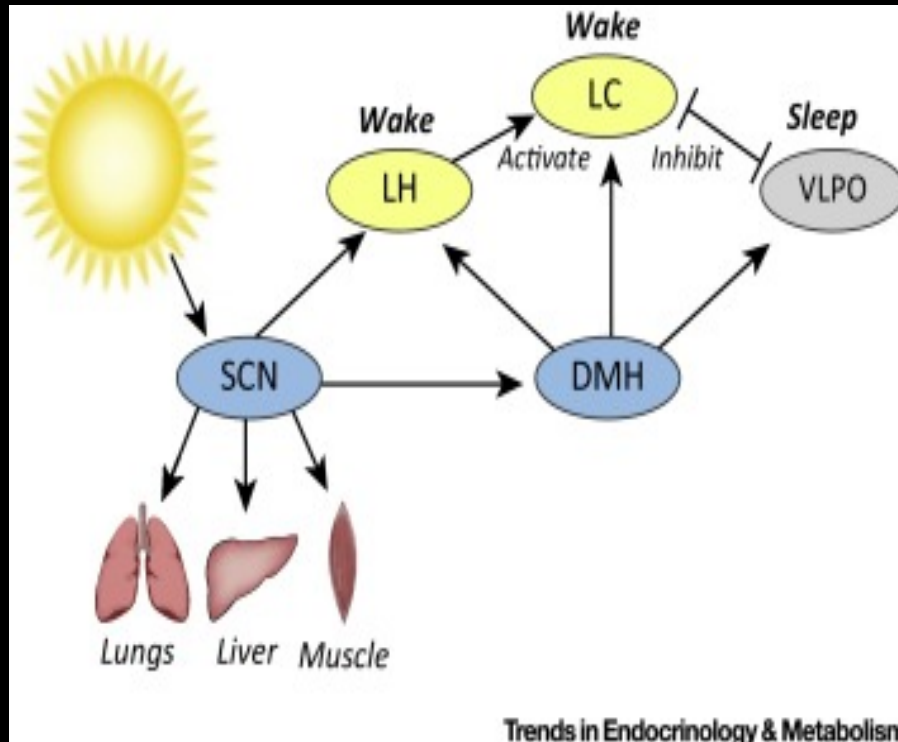
- ✓ SCN is relatively resistant to age
- ✓ It undergoes age-related degradation at network level
- ✓ This results in desynchronization at network level



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- **SCN:** suprachiasmatic nucleus
- **VLPO:** ventrolateral preoptic area;
- **LH:** lateral hypothalamus;
- **LC:** locus coeruleus;
- **DMH:** dorsomedial hypothalamus;



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

- Normal aging is associated with significant changes in sleep
- Normal aging is associated with change in neural sleep circuitry (hypocretin neurons)
- Sleep and circadian disruptions are common in neurodegenerative disease



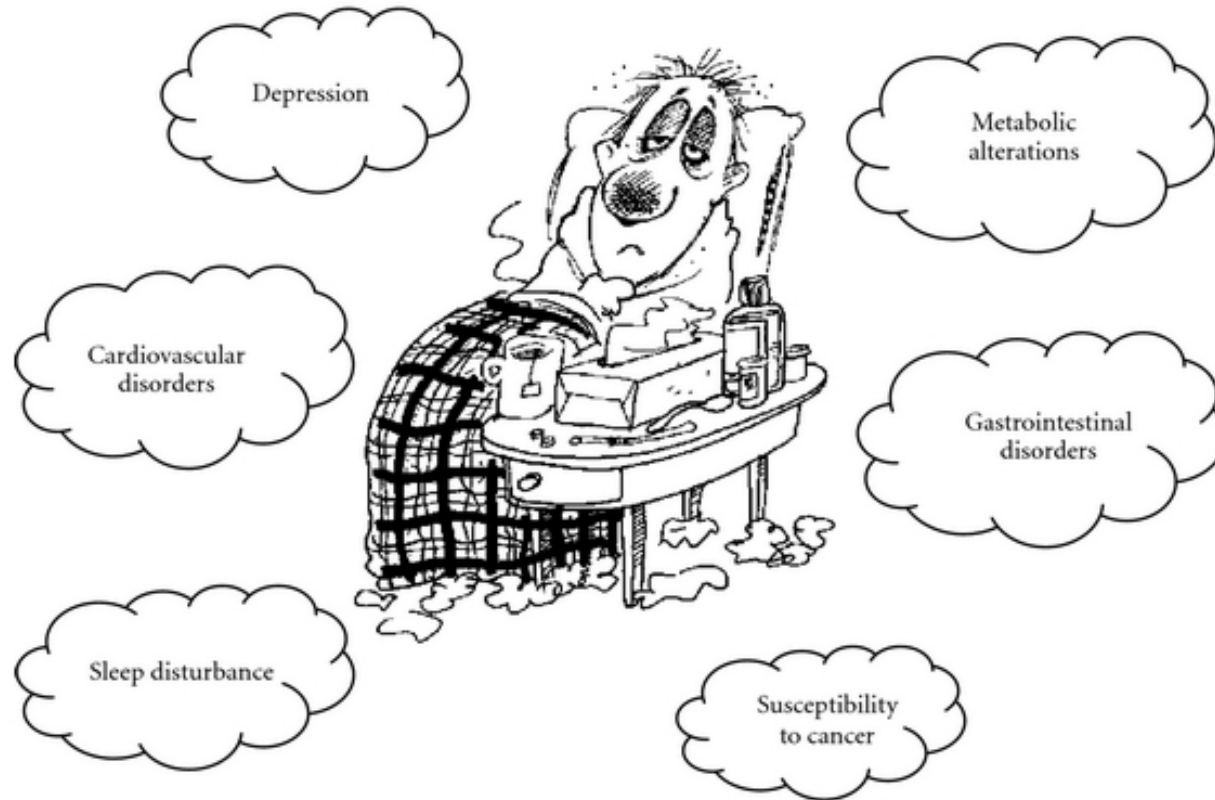
Roma, 9-12 novembre 2017



IAN CHAPTER



Consequences of altered rhythms





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- **AD** patients have sleep-wake cycle dysfunction and correlate with amyloid plaques
- Sleep abnormalities in **PD** are progressive (the skeletal muscle atonia during REM sleep is lost)
mancata inibizione di GABA
- **HD** patients have progressively disordered sleep



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Neurodegenerative disease



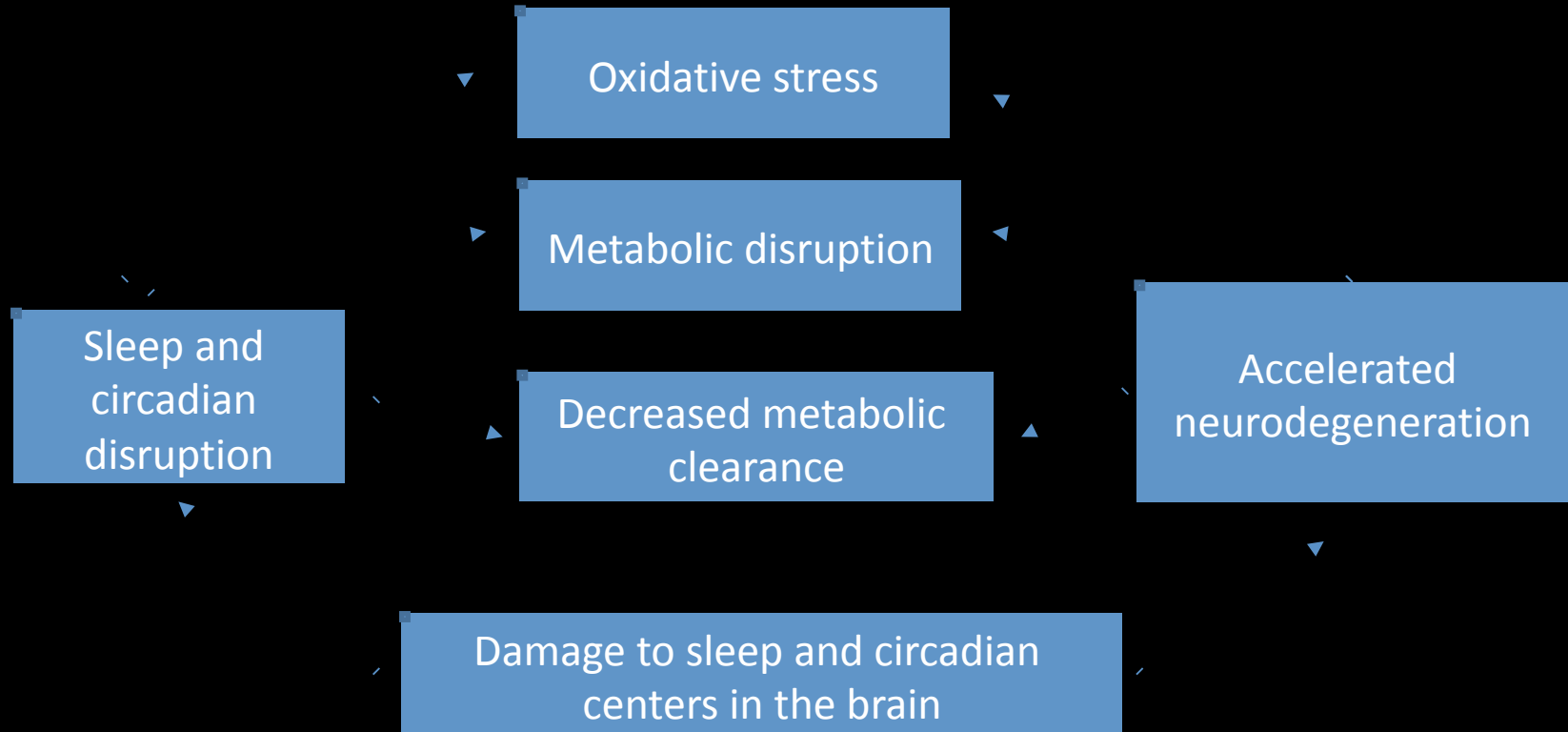
Sleep and circadian dysfunction



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- Nelle società più ricche il sonno è associato alla debolezza e alla pigrizia
- Vogliamo mostrarci sempre impegnati e ci vantiamo di dormire poco



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

- Il sonno è immagine della morte.
(Marco Tullio Cicerone)
- I veri sognatori non dormono mai.
(Edgar Allan Poe)
- Voglio una vita che non è mai tardi, di quelle che non dormi mai ...
(Vasco Rossi)
- Sogno quelle notti che ho una voglia incredibile di vivere. Vorrei vedere due o tre film, scrivere, leggere. Dormire mi sembra una perdita di tempo ... (Fabio Volo)



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Matthew Walker (Direttore del Center for human sleep science di Berkeley) nel suo best-seller **Why we sleep** scrive:

- Senza sonno si perdono energia e salute;
- **MENO SI DORME E MENO SI VIVE.**



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Una durata del sonno meno di sei ore:

- aumentato rischio di avere un infarto o ictus
- obesità e diabete
- aumenta il rischio neoplastico: seno, prostata, endometrio, colon
- aumenta il rischio di malattie neurodegenerative



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- Il sonno è il secondo stato della coscienza umana
- Dobbiamo considerare il sonno non solo come un sistema fisiologico, ma anche come una terapia preventiva per il raggiungimento del benessere
- Aprire un nuovo orizzonte culturale alla luce delle ultime evidenze scientifiche



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



*Grazie per l'attenzione
sperando che la
relazione non vi abbia
indotto troppo sonno*