



OROLOGIO BIOLOGICO E METABOLISMO

UNA TERAPIA CHE FUNZIONA

I mesi che stiamo vivendo si possono senz'altro annoverare tra i più intensi ed "entusiasmanti" degli ultimi anni per chi si occupa del trattamento delle malattie metaboliche. La scoperta e l'introduzione in clinica di nuove molecole che promettono di modificare finalmente in termini sostanziali il decorso della malattia diabetica e delle sue complicanze, come le incretine e gli inibitori del SGLT-2, contribuiscono in modo determinante a mantenere altissimo l'interesse e l'attenzione su questo importantissimo capitolo della patologia umana. Contemporaneamente un editoriale di JAMA (1) a cura di Bridget Kuehn, ci costringe a ripensare ad approcci meno "tecnologici", ma ugualmente fondamentali per questi argomenti.

Esistono ritmi circadiani, che sincronizzano le nostre attività fisiologiche al ciclo quotidiano giorno/notte; la struttura cerebrale che presiede a questo controllo è il nucleo sovra-chiasmatico (NSC), costituito da neuroni ipotalamici che reagiscono allo stimolo di radiazioni di lunghezza d'onda analoga a quella dei raggi solari. La risposta a questo stimolo è l'attivazione dell'espressione di geni "circadiani", con il risultato di stimolare la secrezione di cortisolo e di melatonina, i "messaggeri" ormonali che presiedono alle attività diurne e al riposo notturno. L'attivazione del NSC è solo il primo gradino di una serie di attivazioni geniche a cascata, che avviene nei tessuti e organi periferici. È come nel *basket*: se il regista ("*playmaker*") passa la palla troppo presto, l'attaccante non è in posizione per riceverla sotto canestro, e se aspetta troppo, la difesa è già schierata. In analogia, se l'introduzione di cibo coincide con l'ora indicata dal ciclo luce/buio, gli orologi centralizzati del NSC sono sincronizzati con gli orologi periferici e il metabolismo decorre regolarmente lungo le sue "autostrade" fisiologiche. Ma se gli orologi di fegato, tessuto adiposo, pancreas, intestino non sono sincronizzati con il tempo marcato dall'orologio centrale del NSC, è quasi inevitabile che il metabolismo, in particolare quello glicidico, ne risulti alterato. La conoscenza che il metabolismo glicidico è influenzato dall'ora di assunzione dei pasti risale almeno agli anni '70 del secolo scorso: anche i soggetti con metabolismo normale processavano gli zuccheri più lentamente nelle ore notturne rispetto alle diurne. Solo nel nuovo millennio sono arrivate convincenti evidenze sperimentali grazie a lavori su modelli animali. Topi portatori di mutazioni di un gene circadiano denominato "*clock*", anche se alimentati in quantità fisiologiche con alimenti tipici della dieta murina, diventavano obesi e mostravano tutti i segni di una sindrome metabolica, con iperglicemia, ipercolesterolemia e ipoinsulinemia, e inoltre dormivano in media





AME per una Medicina Sostenibile

due ore in meno dei controlli. Questi topi mutanti, contrariamente ai loro simili “normali” che mangiano di notte, si alimentano indifferentemente di giorno e di notte e ingrassano fuor di misura se posti a dieta iperlipidica (2). Un altro studio (3,4) ha evidenziato che topi “normali”, alimentati con dieta iperlipidica, ingrassavano molto di più se nutriti di giorno (quando di solito dormono) rispetto ai controlli alimentati con la stessa dieta ma solo la notte (quando di solito mangiano). L’espressione genica a livello centrale del NSC restava simile ma quella periferica risultava profondamente alterata, anche se l’orologio “centrale” funzionava regolarmente.

Gli esseri umani sono soggetti allo stesso tipo di alterazioni: sono noti l’alterato profilo glicemico e l’aumento di peso dei lavoratori con turni notturni o altri tipi di alterazione del ciclo sonno/veglia.

Esistono dimostrazioni che associano le mutazioni dei geni circadiani a obesità e malattie metaboliche e, viceversa, mutazioni del gene che codifica il recettore della melatonina si associano ad aumentato rischio di diabete mellito tipo 2.

Il rischio, però, esiste anche in assenza di predisposizioni genetiche o atteggiamenti anti-salutistici, a causa della diffusa esposizione a un eccesso di illuminazione artificiale, spesso con dispositivi che mimano perfettamente le radiazioni solari. Sonno, ritmo circadiano e metabolismo sembrano essere una triade inscindibile. Un numero insufficiente di ore di sonno ha un impatto negativo sulla tolleranza glicidica di molti soggetti, sani (adulti e bambini), ospedalizzati (5) e sui diabetici. Ridurre i tempi di riposo delle vie del metabolismo può provocare un incremento di peso fino a 5.5 kg/anno. La riduzione di ore di sonno fa aumentare la fame, ma la situazione si normalizza se si riesce a ristabilire un ritmo più fisiologico (6).

Le evidenze ci dicono che la perdita di sonno non si accompagna a perdita di peso, anzi per perdere peso bisogna dormire. Ulteriori, più recenti studi confermano questa conclusione.

Fortunatamente oggi abbiamo la tecnologia! Esiste una app per telefoni cellulari, *myCircadianClock* (8), che aiuta i pazienti a registrare gli orari dei pasti, del sonno e delle varie attività giornaliere insieme al diario delle medicine e degli integratori che si assumono.

Il primo studio di Panda con questa risorsa ha arruolato circa 10000 soggetti, con l’obiettivo di registrare almeno due settimane complete di dati. Gli autori intendono definire dei veri e propri “intervalli di riferimento” utili per identificare pazienti affetti da disturbi del ritmo, esattamente come siamo abituati a fare per la glicemia e la pressione arteriosa. L’intervallo tra i pasti è uno dei parametri presi in considerazione. Circa la metà dei 156 partecipanti che usavano la app mangiava in un arco temporale esteso oltre le 15 ore, con circa un terzo delle calorie introdotte dopo le 18. Sappiamo da studi sui topi che,



AME per una Medicina Sostenibile

limitando a 8, 9, 12 ore il tempo per i pasti nei periodi di attività, si ottenevano benefici su peso, metabolismo e ritmi circadiani anche in presenza di diete a elevato contenuto lipidico. A questo è seguito un altro studio pilota (9) che ha riguardato solo 8 utilizzatori della app, quelli che si alimentavano in un arco temporale superiore alle 14 ore. A costoro è stato chiesto di limitare l'introduzione di cibo a un periodo non superiore alle 12 ore per ogni giornata, senza necessariamente alterare qualità e quantità dei cibi introdotti. In tal modo, i soggetti hanno perso peso in modo significativo (in media 3 kg). Inoltre riferivano un sonno migliore, minor ricorso a spuntini e una discreta repulsione per dolci e merendine.

Sono previste a breve ulteriori implementazioni della app, tra cui l'inserimento di uno schema di diario sullo stile di vita, strutturato in modo da facilitare il colloquio medico-paziente. Ad esempio, se il diario registra che il paziente consuma buona parte delle calorie giornaliere come bibite alcoliche e cibo "spazzatura" dopo le h 20, si può suggerire di cominciare semplicemente a non mangiare più oltre quell'ora.

Un altro approccio molto promettente è lo studio SIESTA (*Sleep for Inpatients Empowering Staff To Act*): si vuole verificare se personale sanitario adeguatamente formato possa aiutare i pazienti ricoverati a riposare meglio (10). L'ambiente ospedaliero è quasi sempre un vero e proprio modello sperimentale di restrizione di sonno e di sonno disturbato. Proprio per questo si possono attuare misure relativamente semplici, come programmare tutti gli interventi nei soli periodi diurni e durante la notte abbassare il tono di voce e ridurre al minimo tutti i rumori, per preservare la tranquillità del riposo notturno. Insomma, la qualità del sonno potrebbe garantire un'efficacia maggiore di tutti gli altri tentativi, spesso finora molto deludenti, di modificare uno stile di vita non sano.

A questo proposito, per concludere, non possiamo fare a meno di ricordare che, agli albori della nostra civiltà, un serio e riuscitissimo tentativo di resettare il nostro orologio biologico lo ha sperimentato, nel cuore d'Italia, un monaco di nome Benedetto. Nel suo limpido latino medievale aveva dettato, nel VI secolo dell'era detta "cristiana", la Regola per una vita sana e produttiva, lontana da tutti gli eccessi, *quia nihil sic contrarium est omni christiano quomodo crapula* ("perché nulla è più pernicioso dell'ingordigia"). Perché non prendersi il tempo per ascoltare anche queste voci sagge e pacate?

Bibliografia

1. Kuehn B. Resetting the circadian clock might boost metabolic health. JAMA [2017, 317: 1303-5](#).
2. Turek F, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. Science [2005, 308: 1043-5](#).



AME per una Medicina Sostenibile

3. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* [2006, 15: R271–7.](#)
4. Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* [2009, 17: 2100–2.](#)
5. DePietro RH, Knutson KL, Spampinato L, et al. Association between inpatient sleep loss and hyperglycemia of hospitalization. *Diabetes Care* [2017, 40: 188-93.](#)
6. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Trans Med* [2012, 11: 129-43.](#)
7. Arble DM, Bass J, Dlniz Behn C, et al. Impact of sleep and circadian disruption on energy balance and diabetes: a summary of workshop discussions. *Sleep* [2015, 38: 1849-60.](#)
8. [My circadian clock](#) (accesso 17/11/2017).
9. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab* 2015, 22: 789–98.
10. Sleep for Inpatients: Empowering Staff to Act (SIESTA). [NCT02025959](#) (accesso 16/11/2017).