

## Ritmi circadiani e metabolismo

### **NUTRI-lipidomica**

Nutrizione molecolare e sana alimentazione



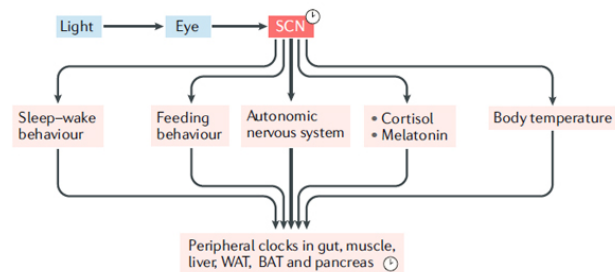
## La Circadianità: esiste l'orologio biologico e c'è relazione con il metabolismo?

Il premio Nobel per la medicina o la fisiologia nel 2017 è stato assegnato a 3 ricercatori statunitensi per le loro scoperte sui meccanismi molecolari che controllano i **ritmi circadiani**.

Il termine **circadiano** è attribuito ai fenomeni fisiologici legati ai ritmi giorno-notte; parola che deriva dal latino "circa" attorno e "dies" giorno. L'uomo, così come gli altri esseri viventi, ha un orologio interno che si è sviluppato nel corso dell'evoluzione su questo pianeta, in conseguenza ai cicli presenti in natura.

Ad esempio, seguendo un ritmo ideale, di primo mattino si assiste a un aumento della **temperatura** corporea, una riduzione della **melatonina** circolante, un picco del **cortisolo** ed una predominanza del **sistema nervoso simpatico** (SNS). Questi cambiamenti neuro-ormonali predispongono l'organismo all'assunzione di un buon pasto energetico e allo svolgimento delle varie attività della giornata con una predominanza del

metabolismo glicolitico. Al crepuscolo inizia una sequenza di meccanismi opposti che portano alla fase notturna di digiuno, permettendo così in questo lasso di tempo la secrezione della leptina e fenomeni energetici ossidativi, quali il catabolismo dei grassi. Una buona qualità e quantità di sonno assicura la produzione di GH (ormone della crescita), garantisce il corretto funzionamento di meccanismi di riparazione e pulizia cellulare, inclusa quella neuronale (fattore neurotrofico cerebrale BDNF), necessari a mantenere in efficienza la macchina biologica umana. (1)



## Modulare i ritmi circadiani con lo stile di vita:

La **nutrizione**, l'**attività fisica** e il **sonno** sono tre pilastri dello stile di vita che concorrono al mantenimento della salute umana e sono importanti modulatori dei ritmi circadiani.

In questa visione di salute integrata con la fisiologia e la cronobiologia, si tratta di definire **cosa**, **quanto** e **quando** mangiare, fare movimento e dormire nelle 24 ore.

Se i ritmi naturali vengono ignorati e ci si **desincronizza** da essi, si alterano i metabolismi interni, come ad esempio il metabolismo del glucosio e la resistenza insulinica, contribuendo a una **maggiore suscettibilità rispetto a patologie**, quali quelle cardio metaboliche e neurodegenerative (1, 2).

## Circadianità nel XXI secolo:

Gli stili di vita attuali sono caratterizzati da una scarsa esposizione diurna alla luce naturale e da un utilizzo della luce artificiale che si prolunga nelle ore notturne. Riguardo alla nutrizione, già solo rispetto a un paio di generazioni fa, c'è una finestra di assunzione dei cibi molto più ampia che non assicura un lungo digiuno notturno, non permettendo l'ottimale ossidazione a scopo energetico dei grassi di deposito.

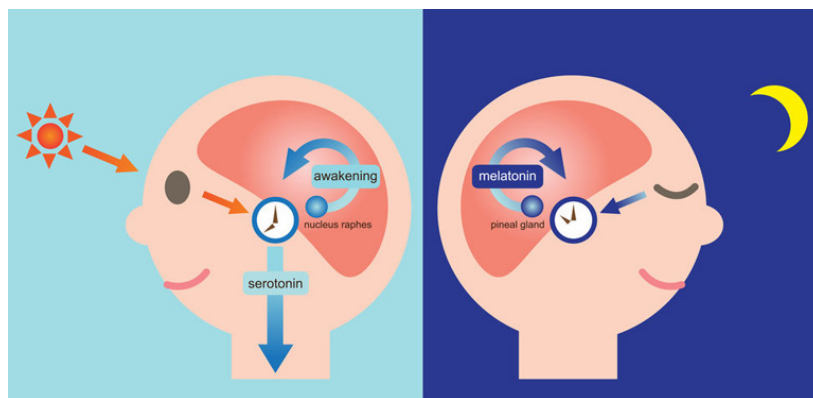
## Come funziona il sistema circadiano:

Quando un'onda luminosa colpisce la nostra retina questa induce un segnale neuronale che attiva i nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo, dove risiede il cosiddetto **Master Clock** e da qui partono messaggi ormonali rivolti al resto del corpo umano. Ogni organo del corpo umano possiede infatti un **clock periferico** che viene sincronizzato dal segnale centrale che funge un po' da metronomo. A livello molecolare, anche le singole cellule sono dotate di un orologio interno "**molecular clock**" che regola la trascrizione di migliaia di geni.

## Tutti i tipi di luce sono identici?

La **melanopsina**, una proteina prodotta all'interno della retina dell'occhio, viene attivata solo da alcune gamme di frequenze dello spettro luminoso. La luce diurna del sole risulta pertanto stimolare i fotorecettori, quella delle lampadine ad incandescenza solo in parte, mentre al contrario la luce blu dei monitor o delle luci fredde a led inducono uno stimolo di attivazione.

Esistono lenti particolari che fanno da filtro per le frequenze luminose che stimolano i suddetti fotorecettori retinici e quindi il Sistema Nervoso Centrale (SNC). Questi occhiali servono a non inibire per via luminosa la secrezione di melatonina che dovrebbe normalmente avvenire nelle prime ore della notte e assicurare i regolari cicli del sonno.



## Il cibo come regolatore circadiano:

Il cibo è un importante regolatore della circadianità perché è in grado di sincronizzare il clock del Sistema Nervoso Centrale (SNC) con i clock periferici. Ricordiamo che gran parte degli organi possiedono un orologio biologico e seguono un proprio ritmo, come avviene anche per il **microbiota**. L'ottimizzazione

della sincronicità circadiana è legata al segnale indotto dal consumo dei pasti, che dovrebbe essere massimo nelle fasi della giornata in cui l'attivazione dei glucocorticoidi e del SNS è alta (colazione e pranzo) per supportare le fasi di maggiore attività umana. Verso sera, al contrario, andrebbe alleggerito il carico energetico per la cena, che dovrebbe essere più leggera e consumata non troppo tardi. Risulta evidente che tale "*timing*" è molto diverso dal modello adottato attualmente dalla nostra società, mentre è simile a quello dei nostri nonni o bisnonni e ancora diffuso in alcune zone rurali o montane.

Esperimenti svolti al Salk Institute for Biological Study statunitense mostrano risultati interessanti, in particolare riguardo una medesima dieta su un modello animale diviso in due gruppi:

- un primo gruppo alimentato in una finestra temporale ampia di 15 ore
- un secondo con una finestra alimentare ristretta (*time-restricted feeding*) di 8-10 ore

Dopo 18 settimane i soggetti appartenenti al primo gruppo erano obesi e mostravano segni di patologie; mentre al contrario i soggetti del secondo gruppo apparivano in salute. La cosa interessante riguarda il ritorno in normopeso e in salute degli appartenenti al primo gruppo utilizzando, anche per loro, la *time restricted feeding* (3).

Sebbene sia un campo in continua evoluzione, appare ormai chiaro come l'utilizzo di finestre temporali ristrette e circadiane siano di estrema importanza per la salute dell'uomo e per il raggiungimento delle massime *performance*. In pratica, la scienza conferma quello che era il patrimonio delle culture tradizionali tramandato nei secoli e interrotto con lo sviluppo tecnologico recente.

## Uno sguardo ai lipidi nell'ottica della circadianità:

Gli effetti metabolici dei ritmi circadiani coinvolgono anche l'omeostasi dei lipidi, influenzando sui livelli dei grassi circolanti e il loro deposito e/o accumulo epatico. Dislipidemia ed obesità sono riscontrabili in chi ha ritmi circadiani disturbati, come nei lavoratori su turni o in modelli animali di laboratorio. Un recente studio condotto su una popolazione di oltre 1.000 soggetti mostra una correlazione tra l'assunzione di pasti più abbondanti in tarda serata (oltre le 20:30) con valori circolanti più elevati di colesterolo totale ed LDL (cattivo). Questo risultato sembra

spiegabile dal maggior grado di assorbimento intestinale dei grassi nelle ore serali e con l'aumentata sintesi epatica di colesterolo in tarda sera (4).

---

## Bibliografia

- (1) Figura tratta da: Stenvers D.J. et al. Circadian clocks and insulin resistance. Nature Reviews Endocrinology. 2019. Volume 15, pages75–89 (2019).
- (2) Abbott S.M. et al. Health implications of sleep and circadian rhythm research in 2017. The Lancet neurology Vol 17 January 2018.
- (3) Hatori M. et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell Metab. 2012 Jun 6;15(6):848-60.
- (4) Chen H.J. et al. Energy intake at different times of the day: Its association with elevated total and LDL cholesterol levels. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Jan 14. [Epub ahead of print].

---

Articolo a cura di:

*Dr. Francesco Bonucci – Biologo Nutrizionista*

---