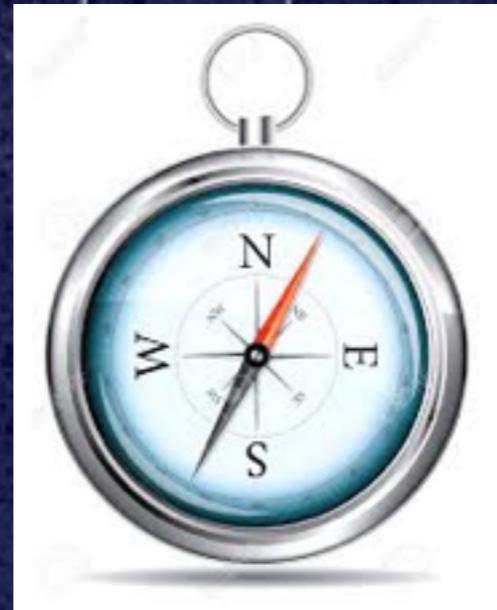


PERCORSI DI MEDICINA INTEGRATA

dott. Barbara Scavarda



ANNO ACCADEMICO 2018-2019

- 21 gennaio 2019: "Medicus ipse farmacum": l'importanza della comunicazione e della relazione nei processi di cura.
- 4 febbraio 2019: Integrazione in Medicina: il futuro dell'approccio al paziente e alla malattia
- 18 febbraio 2019: **Cronobiologia: il ritmo circadiano nel mantenimento di salute e benessere**
- 4 marzo 2019: Fisiognomica: ciò che possiamo leggere sul volto

"CRONOBILOGIA: IL RITMO CIRCADIANO NEL MANTENIMENTO DI SALUTE E BENESSERE"

dott. Barbara Scavarda

UniTre Bianzè - 4 febbraio 2019

LA CRONOBILOGIA

Branca della biologia che studia i fenomeni periodici negli esseri viventi ed il loro adattamento ai ritmi solare e lunare, e ne analizza e codifica la specifica ritmicità

Se osserviamo la natura possiamo cogliere l'esistenza di una serie di fenomeni che si ripetono con regolarità specifica.

La durata dei diversi cicli è estremamente variabile: da quelli molto brevi, come ciclo respiratorio e battito cardiaco della durata di secondi, al ritmo sonno/veglia e il ciclo di apertura dei fiori o il movimento delle foglie della durata di alcune ore ad eventi della durata di mesi o anni il letargo o gli equilibri preda/predatore.

Molti meccanismi fisiologici degli esseri viventi nascosti all'osservazione diretta hanno a loro volta un andamento ritmico regolare specifico: l'attività cerebrale, la secrezione ormonale, l'attivazione genetica nell'ambito delle singole cellule.

I RITMI

RITMI CIRCADIANI: della durata di circa un giorno (24 ore). Ne sono esempi il ritmo sonno-veglia degli esseri umani, la secrezione di alcuni ormoni, il movimento delle foglie. È il ritmo che maggiormente influenza sugli esseri umani ed è il più studiato

RITMI INFRADIANI: ritmi che durano più di 24 ore e che si ripetono ad intervalli di giorni, settimane, mesi o addirittura una volta l'anno. Ne sono un esempio le stagioni, le migrazioni, il ciclo mestruale

RITMI ULTRADIANI: ritmi biologici che durano meno di 24 ore e dunque si ripetono più volte nell'arco di una giornata. Molte delle funzioni fisiologiche dell'organismo umano rientrano in questo tipo di ritmicità. Esempi: il ciclo di fatica-riposo nell'adulto, la secrezione ormonale, le fasi del sonno, l'alternanza delle onde cerebrali, il livello d'attenzione , il respiro, l'appetito, le maree.

Sin dall'antichità l'uomo ha mostrato interesse per i fenomeni ciclici riguardanti gli organismi viventi e ha cercato di stabilire correlazioni con l'ambiente e gli stimoli esterni.

Nel IV secolo a.C., nell'antica Grecia, Androstene riporta l'osservazione che le foglie di tamarindo si aprono di giorno e si chiudono di notte.

Occorre attendere fino al XVIII secolo per il primo esperimento dirimente in merito: nel 1729 un astronomo francese, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, incuriosito dal comportamento della Mimosa pudica (pianta comunemente nota col nome di sensitiva, le cui foglie si aprono di giorno e chiudono di notte), costruì un esperimento per stabilire se tale movimento fosse condizionato dalla luce del sole, tenendo delle piante di sensitiva costantemente al buio, ed osservando che il movimento delle foglie continuava indisturbato. Ciò portò alla conclusione che l'esposizione alla luce non è la causa diretta del movimento.

Eperimenti condotti nei decenni successivi, dimostrarono che questi ritmi continuano anche a temperatura costante.

Dunque la ritmicità del movimento delle foglie è risultata essere indipendente dalle condizioni esterne ma determinata da caratteristiche intrinseche delle cellule.

Tale tesi può essere sostenuta solo agli inizi del 1900, quando una serie di studi mette in evidenza che quando si passa da una situazione di alternanza luce-buio, ad una di temperatura e buio costanti, la durata di alcuni ritmi giornalieri non è più di 24 ore ma può aumentare o diminuire. Questo porta alla nascita del termine "circadiano", dal latino circa dies ossia "circa un giorno"

Negli anni Sessanta viene poi chiarito che tutti gli animali e le piante possiedono un "orologio interno" e, negli anni Ottanta, tale caratteristica viene confermata anche nei batteri.

COME FA UN SISTEMA BIOLOGICO A “TENERE IL TEMPO”?

Alcuni fenomeni sono legati ai movimenti del nostro pianeta, come nel caso dei ritmi sonno/veglia, correlati all'alternanza del giorno e della notte, o i tempi del letargo legati alle diverse stagioni. Altri fenomeni hanno una specifica ritmicità indipendente dalle influenze esterne o solo parzialmente influenzate da esse.

La definizione di "orologio interno" proprio di ogni specie, condusse gli scienziati ad ipotizzare l'esistenza di una struttura anatomica preposta a tale funzione nell'organismo. I primi esperimenti a riguardo permisero di trovare la localizzazione dell'orologio centrale in varie specie di insetti e molluschi, ed in fine anche nei mammiferi. Esso è situato a livello di una zona del cervello chiamata ipotalamo, in particolare nel **nucleo soprachiasmatico (SCN)**. L'SCN fu identificato all'inizio degli anni '70, grazie ad esperimenti che mostrarono che, se questa zona è danneggiata, si osserva una perdita dei ritmi circadiani.

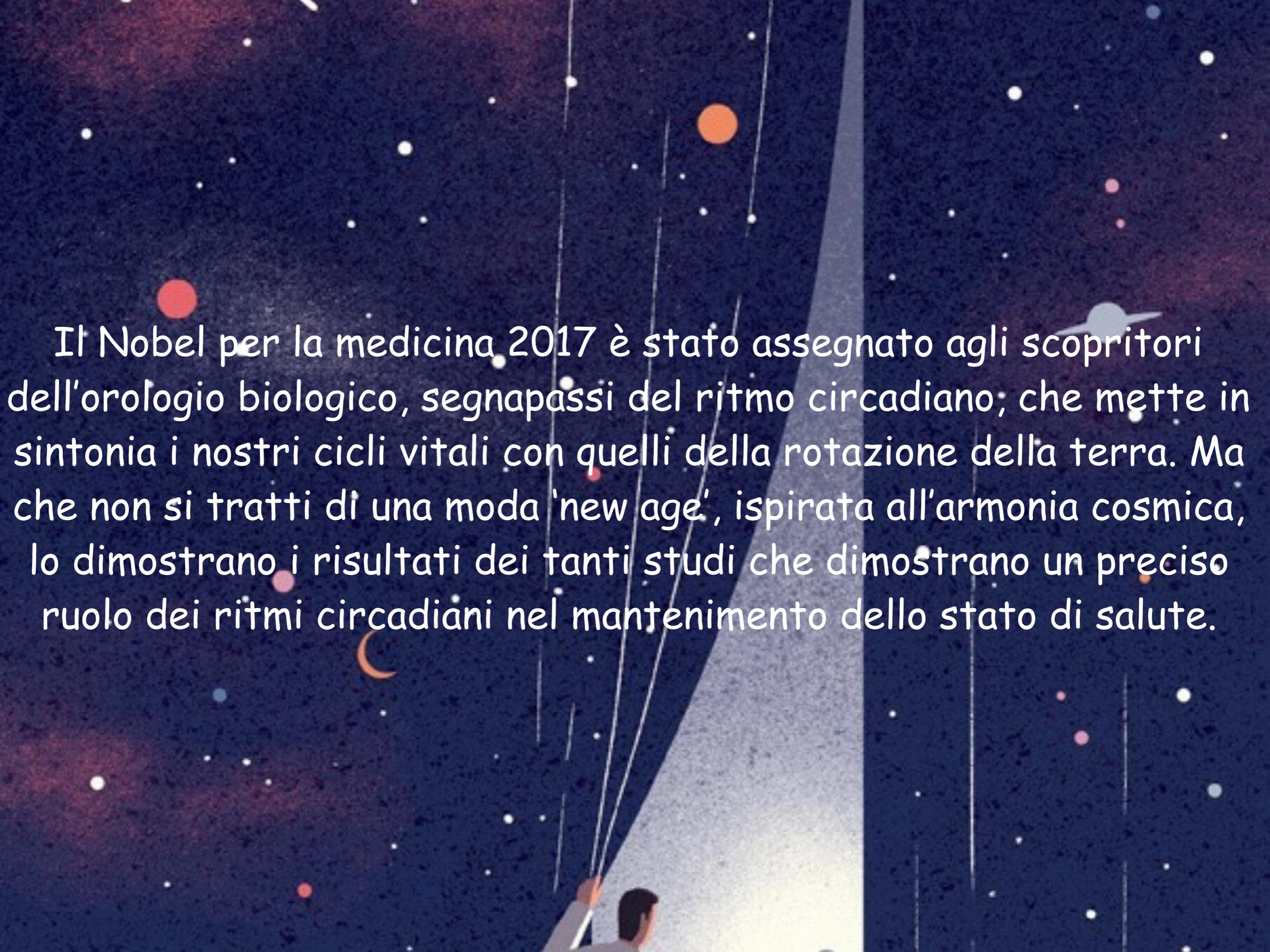
Esistono però anche "orologi periferici" con caratteristiche proprie a livello dei diversi organi, modulati dal centro di controllo principale. Sono evidenziabili ritmi circadiani a livello del fegato, del cuore, dell'ipofisi, del rene e di molti altri tessuti.



Come molti altri processi cellulari, anche la capacità di tenere il tempo dipende da una serie di proteine, che formano il cosiddetto "orologio molecolare".

L'interazione fra queste proteine porta ad un ciclo di attivazione ed inattivazione di geni, chiamati: **geni controllati da Clock** (*Clock controlled genes* o *CCG*).

É stato mostrato che il 10-30% dei geni di un tessuto sono controllati dall'orologio molecolare e questa percentuale varia nei diversi tessuti dell'organismo, i quali, di conseguenza, rispondono in maniera differente allo stesso stimolo. Le implicazioni cliniche di questo meccanismo sono molto rilevanti se consideriamo che moltissimi farmaci possono interagire con questi geni. Ad esempio, l'orario del giorno in cui viene effettuata la chemioterapia ne influenza l'efficacia e gli effetti collaterali.



Il Nobel per la medicina 2017 è stato assegnato agli scopritori dell'orologio biologico, segnapassi del ritmo circadiano; che mette in sintonia i nostri cicli vitali con quelli della rotazione della terra. Ma che non si tratti di una moda 'new age', ispirata all'armonia cosmica, lo dimostrano i risultati dei tanti studi che dimostrano un preciso ruolo dei ritmi circadiani nel mantenimento dello stato di salute.

Anche il sistema immunitario ha il suo ritmo circadiano. Lo rivela uno studio pubblicato oggi su *Nature Communications* a firma di **Kingston Mills** e **Caroline Sutton** del Trinity College Dublin e di **Annie Curtis** dell' RCSI (Royal College of Surgeons Ireland).

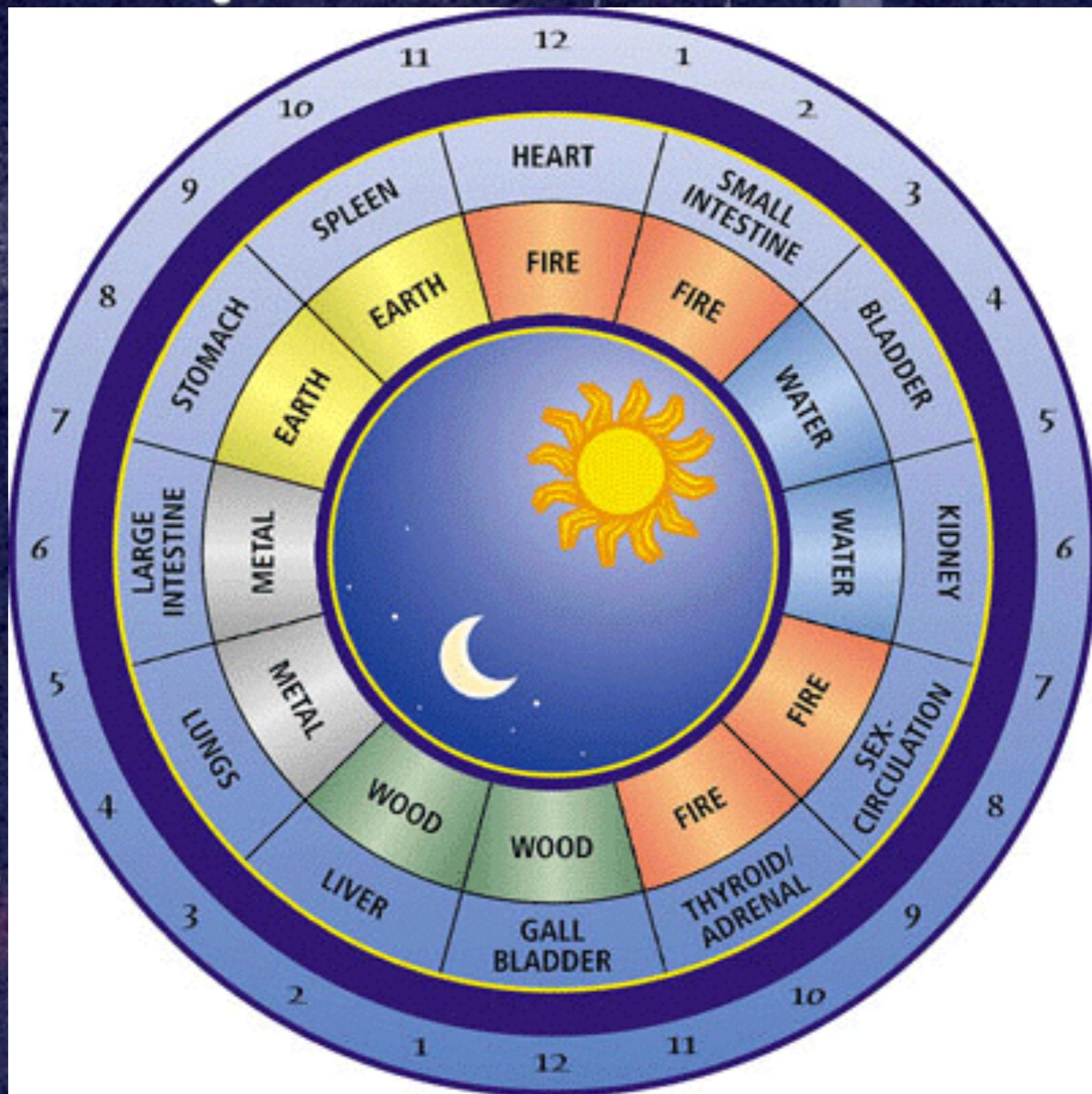
Risultati questi che, secondo la dottoressa **Annie Curtis**, dovrebbero anche ricordare a tutti come un ritmo circadiano disturbato, evenienza assai comune con lo stile di vita moderno, fatto di pasti saltati e di sonno perso o disturbato, possa avere un impatto nel determinismo delle patologie autoimmuni.

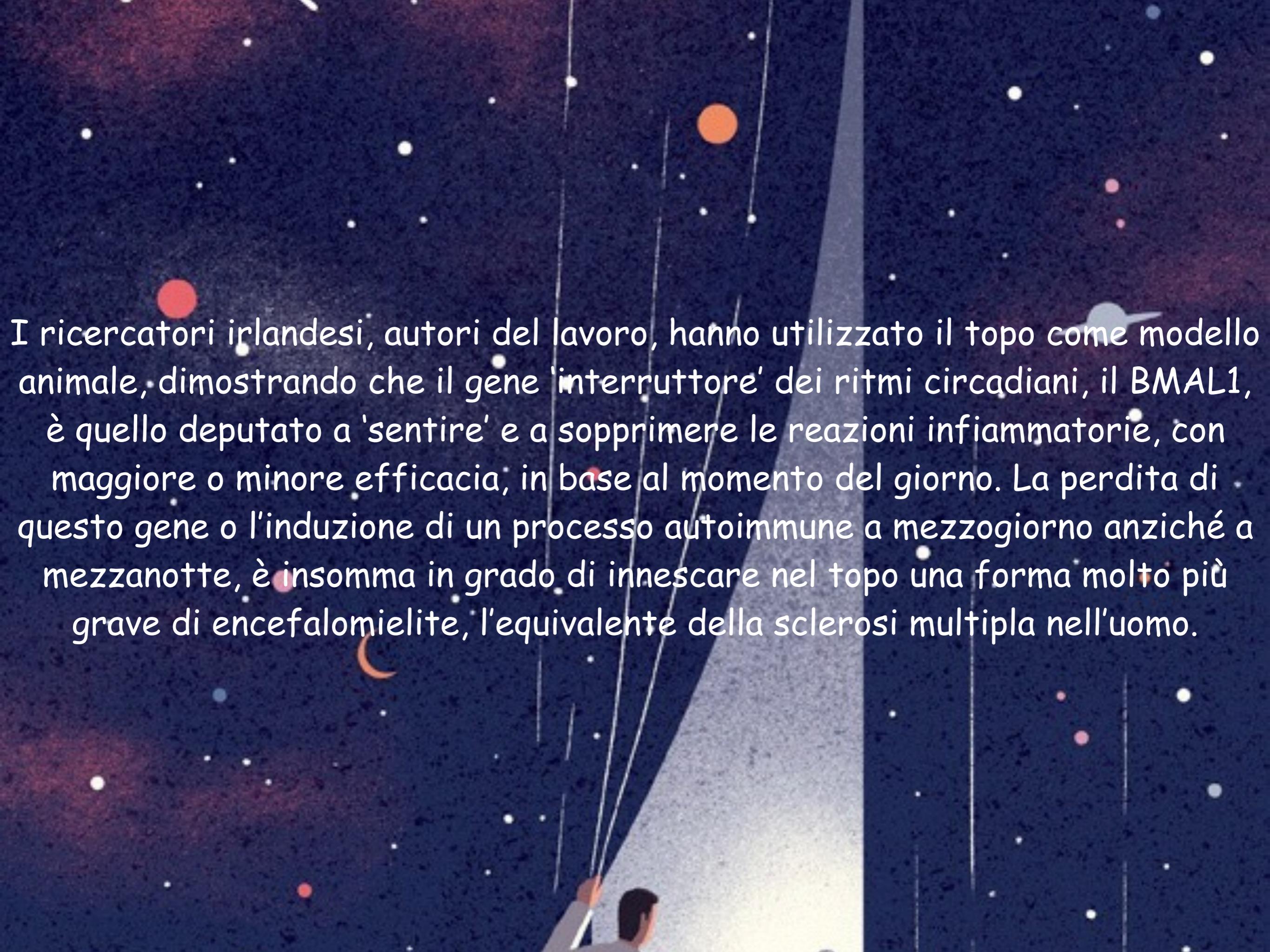
“Stiamo scoprendo soltanto adesso quanto sia importante l’orologio biologico per la salute e il benessere generale”.

Una scoperta importante con immediate ricadute pratiche: alcune terapie utilizzate contro patologie autoimmuni potrebbero funzionare meglio se somministrate a determinati orari, piuttosto che in altri.

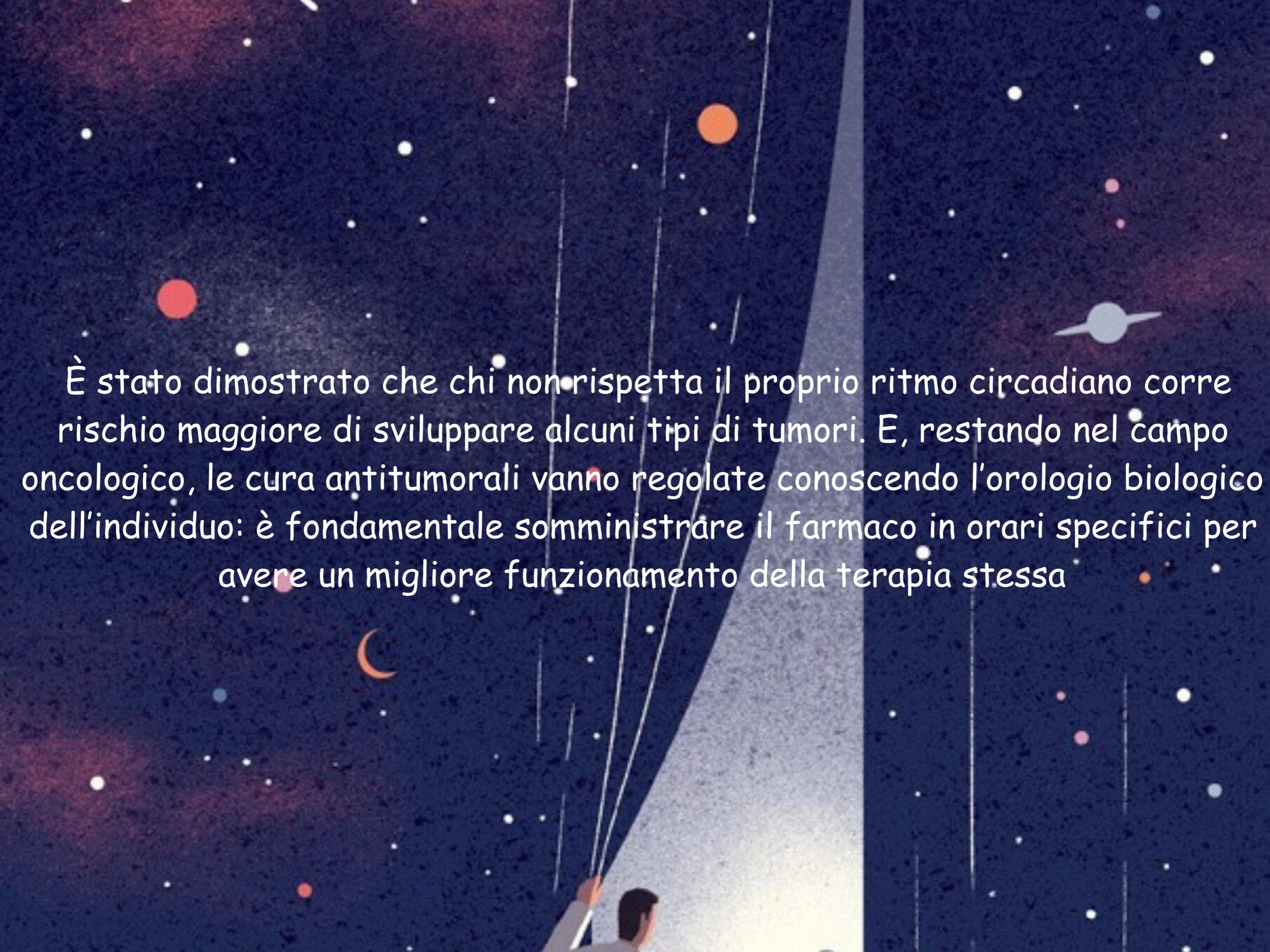
I ritmi circadiani sono generati dal cosiddetto orologio biologico, 'sincronizzato' con la rotazione terrestre che descrive un ciclo notte-giorno di 24 ore. Mantenere questa 'armonia' universale aiuta a mantenersi in buona salute, mentre tutto ciò che la disturba (turni lavorativi notturni, stare alzati fino a tardi la notte) disturba i ritmi circadiani e, secondo alcuni, si associa ad un'aumentata incidenza di malattie autoimmunitarie e non solo, anche se i meccanismi molecolari di questo fenomeno non sono stati ancora chiariti.

L'OROLOGIO BIOLOGICO IN MTC

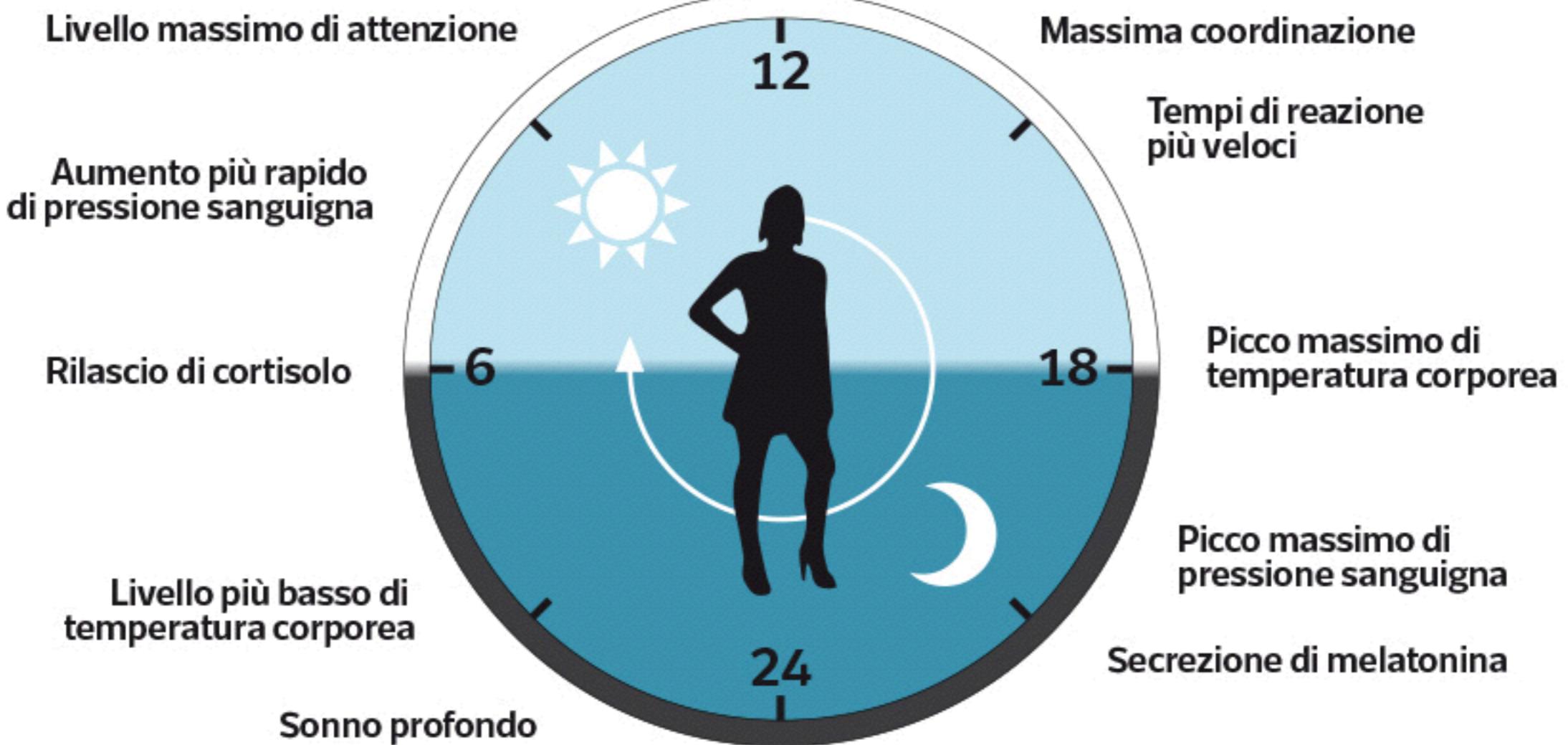


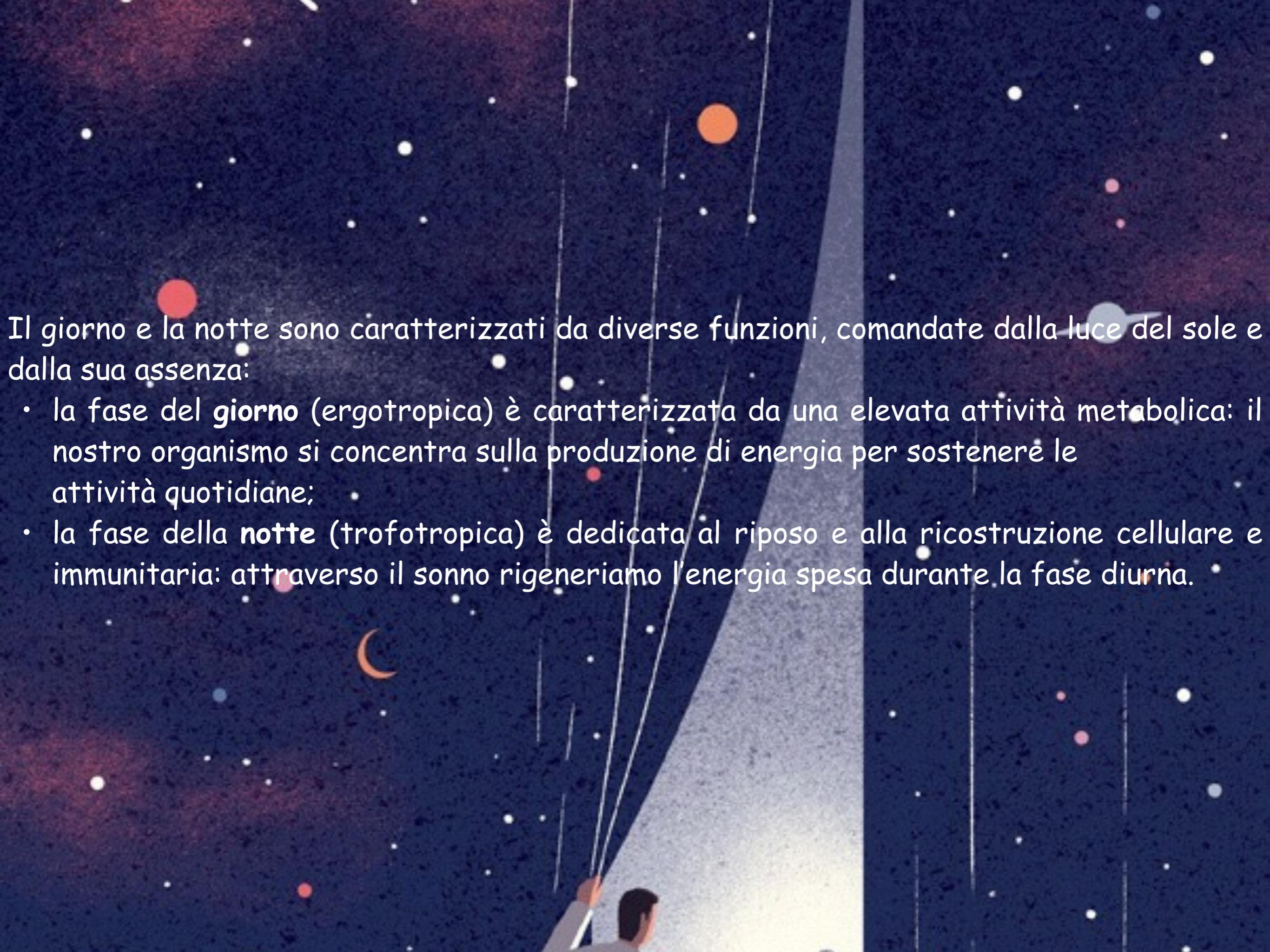


I ricercatori irlandesi, autori del lavoro, hanno utilizzato il topo come modello animale, dimostrando che il gene 'interruttore' dei ritmi circadiani, il BMAL1, è quello deputato a 'sentire' e a sopprimere le reazioni infiammatorie, con maggiore o minore efficacia, in base al momento del giorno. La perdita di questo gene o l'induzione di un processo autoimmune a mezzogiorno anziché a mezzanotte, è insomma in grado di innescare nel topo una forma molto più grave di encefalomielite, l'equivalente della sclerosi multipla nell'uomo.



È stato dimostrato che chi non rispetta il proprio ritmo circadiano corre rischio maggiore di sviluppare alcuni tipi di tumori. E, restando nel campo oncologico, le cure antitumorali vanno regolate conoscendo l'orologio biologico dell'individuo: è fondamentale somministrare il farmaco in orari specifici per avere un migliore funzionamento della terapia stessa





Il giorno e la notte sono caratterizzati da diverse funzioni, comandate dalla luce del sole e dalla sua assenza:

- la fase del **giorno** (ergotropica) è caratterizzata da una elevata attività metabolica: il nostro organismo si concentra sulla produzione di energia per sostenere le attività quotidiane;
- la fase della **notte** (trofotropica) è dedicata al riposo e alla ricostruzione cellulare e immunitaria: attraverso il sonno rigeneriamo l'energia spesa durante la fase diurna.

CRONOALIMENTAZIONE

Dalle 6 circa alle 9.30: l'ora giusta per fare colazione

Alla prima tenue luce dell'alba (anche durante il sonno profondo in una stanza completamente al buio, il nostro perfezionato sistema fotoendocrino è in grado di percepire il cambio di luce) vengono secreti due enzimi:

- **proteasi** (utile durante il giorno a metabolizzare le proteine e durante la notte a fabbricare le pareti cellulari);
- **lipasi**(che di giorno aiuta a scomporre i grassi e di notte a rilanciare il processo cellulare).

È presente inoltre una **fisiologica insulino-resistenza** di alcuni recettori dell'insulina, che rende sconveniente inserire nell'alimentazione zuccheri rapidi, che non riusciremmo ad assimilare e verrebbero quindi immagazzinati favorendo l'accumulo di grassi: meglio allora orientarsi verso zuccheri complessi come quelli provenienti dalla frutta e dai cereali integrali.

Ecco quindi che la **COLAZIONE**, pasto cruciale della giornata che ne condizionerà il resto ed eviterà la cosiddetta "fame da lupo", dovrà prevedere:

- **glucidi lenti** (carboidrati integrali), frutta secca e fresca, fibre
- **grassi saturi** (burro crudo, olio extravergine di oliva): la ricerca scientifica ha rivalutato i loro benefici, tra cui anche quello di ridurre la produzione epatica di colesterolo, raccomandando di assumerli proprio al mattino, quando l'organismo li attende
- **proteine**

Saltare la colazione ci porta in una fase di catabolismo proteico cioè in carenza di proteine che l'organismo andrà a prendersi dalla massa muscolare, a spese della massa magra: chi è senza appetito il mattino, deve iniziare col cenare presto e sobriamente.

Dalle ore 12 alle 13.30 : ora di pranzo

In questo lasso di tempo vengono secreti proteasi, amilasi (enzima che scomponete gli amidi) e insulina (ormone che trasporta gli zuccheri verso alcuni tessuti).

Gli alimenti da introdurre con il PRANZO, preferibilmente prima delle 13, sono:

- amidi (riso, patate...) o pasta o pane integrale
- proteine (meglio vegetali, anche legumi)
- verdura e frutta (quest'ultima se tollerata dopo il pasto)

Saltare il pranzo obbliga necessariamente a mangiare troppo a cena: l'ideale è un pasto leggero e ben equilibrato per evitare la sonnolenza e riuscire quindi a mantenere l'attenzione.

Dalle 16 alle 17: è il momento della merenda!
È questo infatti l'orario in cui si registra un fisiologico picco insulinico

La **MERENDA**, che chiude il periodo di attività digestiva iniziato a colazione, aiuta a ridurre la fatica di tutta la giornata, rilassa l'organismo e il cervello ed evita di arrivare alla sera con molta fame accumulata, dovrà:

- contenere glucidi sia rapidi che lenti (es. un gelato, della frutta, una piccola fetta di torta, moderatamente cioccolato fondente o miele);
 - escludere proteine.

In questo momento della giornata il gusto e l'olfatto sono più attivi.

Dalle 18.30 alle 19: è ora di cenare

Abbiamo il picco massimo (acrofase) della **temperatura corporea** e della **pressione arteriosa**, e per contro inizia la fase di **riduzione del cortisolo** con il picco minimo (batifase) alle ore 24. È il momento in cui le capacità reattive migliorano: quando siamo ammalati, misuriamo la temperatura corporea in questa fase!

La **CENA** dovrebbe essere:

- consumata **entro le 19,30** in modo da essere facilmente digerita nell'ultima fase di attività organica
- a base di **legumi** a basso carico glicemico e **proteine leggere** (pesce "pescato", carni bianche) o, a scelta, solo **verdure o minestra verdure**
- priva di carboidrati, di nessun genere (pane, pasta, riso, zuccheri etc.) che in questa fase non verrebbero utilizzati ma, anzi, impedirebbero la fase di rigenerazione notturna.

Dalle 21 alle 24: riposiamo con serenità

Inizia in questo orario la secrezione di melatonina (l'ormone del sonno), presupposto del funzionamento dell'orologio biologico da cui dipendono tutte le importanti funzioni notturne: la sua acrofase è intorno alle 2.

Sconsigliate quindi le attività sportive serali.

Sempre intorno alle 22 si arrestano i movimenti intestinali, che riprendono verso le 8.30: ecco perché se si cena troppo tardi o eccessivamente, i cibi non vengono digeriti.

Intorno alle 23 si verifica l'acrofase di istamina e del restringimento bronchiale: non è un caso che l'aggravamento delle crisi asmatiche avvenga in quest'orario.

Intorno alle 24 si hanno invece la batifase del cortisolo e l'inizio del suo incremento.

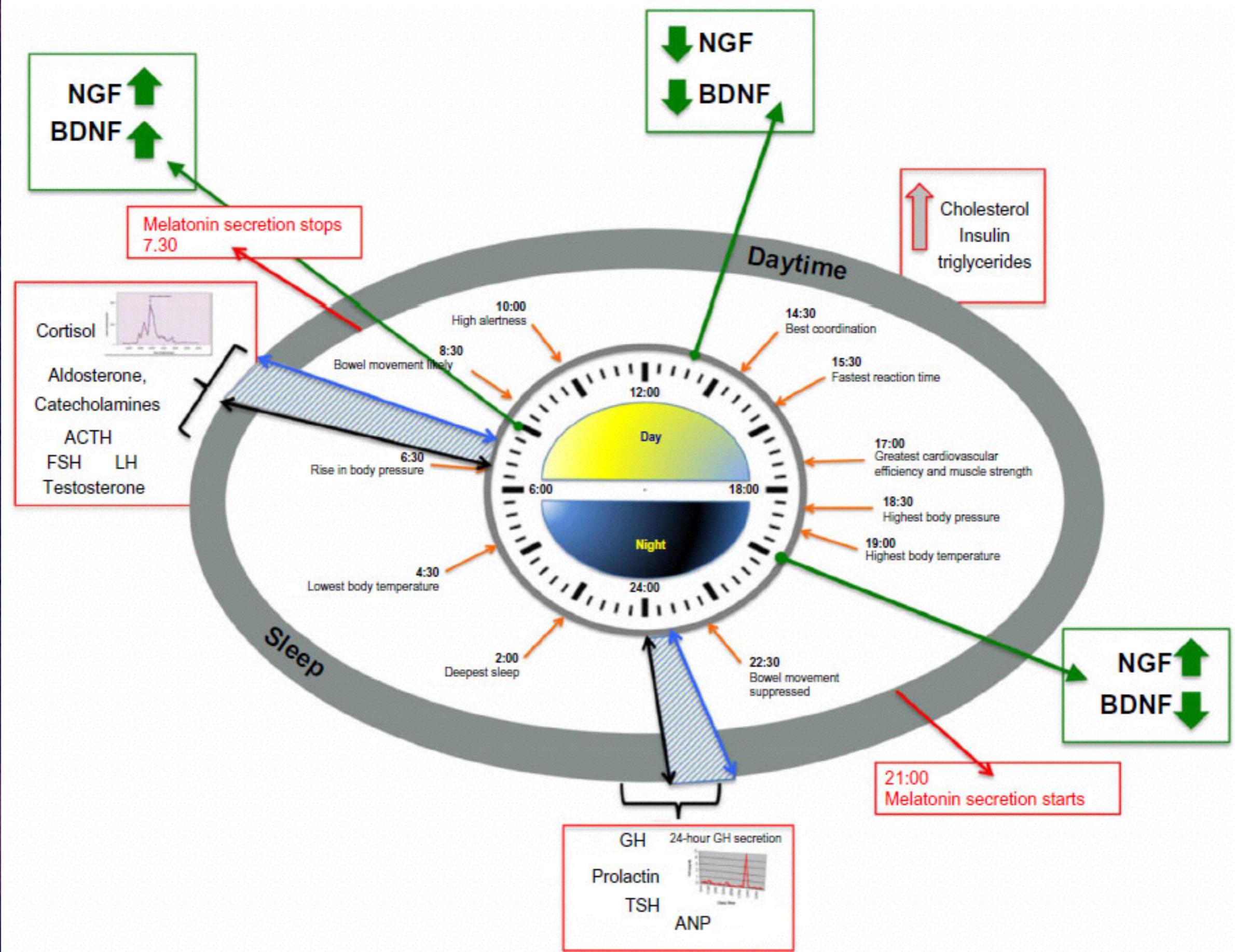
Dopo le 2.00: non stressiamo l'organismo!

Un organismo sano ogni notte secerne dall'ipofisi l'**ormone della crescita (HGH)**, utile ad aumentare la sintesi proteica e lipidica, sviluppare la muscolatura, favorire recupero e ricostruzione dei tessuti danneggiati, combattere l'invecchiamento. La presenza di insulina (carboidrati a cena) o di cortisolo (stress, rimanere svegli dopo la mezzanotte) possono però inficiare pesantemente le sue funzioni.

L'alba delle funzioni metaboliche

Le più importanti funzioni metaboliche ripartono verso le 5 del mattino, ma solo se i bioritmi notturni si sono svolti regolarmente: ecco perché la qualità del sonno è fondamentale per il benessere e la salute psicofisica.

Il presupposto di una vita sana è anche il **rispetto dei ritmi biologici** (o crono-igiene) che sono strettamente connessi al cosmo e all'ambiente in cui viviamo, e non possono in alcun modo essere modificati dalla nostra volontà.



Il fattore luce-buio imposta costantemente le nostre funzionalità quotidiane su un ritmo di 24 ore. All'interno del nostro organismo, tali informazioni vengono convertite in un ormone di segnalazione, chiamato melatonina. Questo svolge già numerosi compiti alla luce del giorno. Intorno alle 11 di sera, si verifica normalmente un improvviso picco dei livelli di melatonina che si alza di 8-10 volte rispetto ai valori normali. Questo è il segnale per molti organi di rallentare la propria attività e di rigenerarsi. In molte persone anziane, tuttavia, non si verifica più questa ondata notturna di melatonina. Molti ritmi - compreso il sonno, la pressione sanguigna, la temperatura corporea e la secrezione di ormoni - rimangono incontrollati.

I ricercatori stanno cominciando a capire in quali ore le cellule tumorali tendono a separarsi. Le cellule tumorali sono controllate da orologi biologici diversi da quelli che regolano le cellule sane. È pertanto di vitale importanza che le citotossine presenti nei farmaci vengano introdotte nell'organo da curare nelle ore in cui il loro impatto sulla crescita del tumore è più alto, ovvero quando il loro effetto sul resto delle cellule è meno dannoso.

Un recente studio di ricercatori dell'Università del Nord Carolina ha dimostrato come l'attività di enzimi che riparano in DNA sua maggiore di sera, da quanto la conclusione che la somministrazione di farmaci antitumorali che agiscono rompendo il DNA delle cellule maligne, risulterebbe essere più efficace al mattino.

LA CRONOTERAPIA

Recentemente il concetto di cronoterapia, ossia la somministrazione di farmaci a orari ben definiti per aumentarne l'efficacia (diminuendo le dosi e di conseguenza gli effetti collaterali), inizia ad essere sempre più accettato nella pratica medica.

LA CRONOARMACOLOGIA

Un farmaco ha effetti diversi sull'organismo e di conseguenza sulla malattia, anche in base all'orario di assunzione.

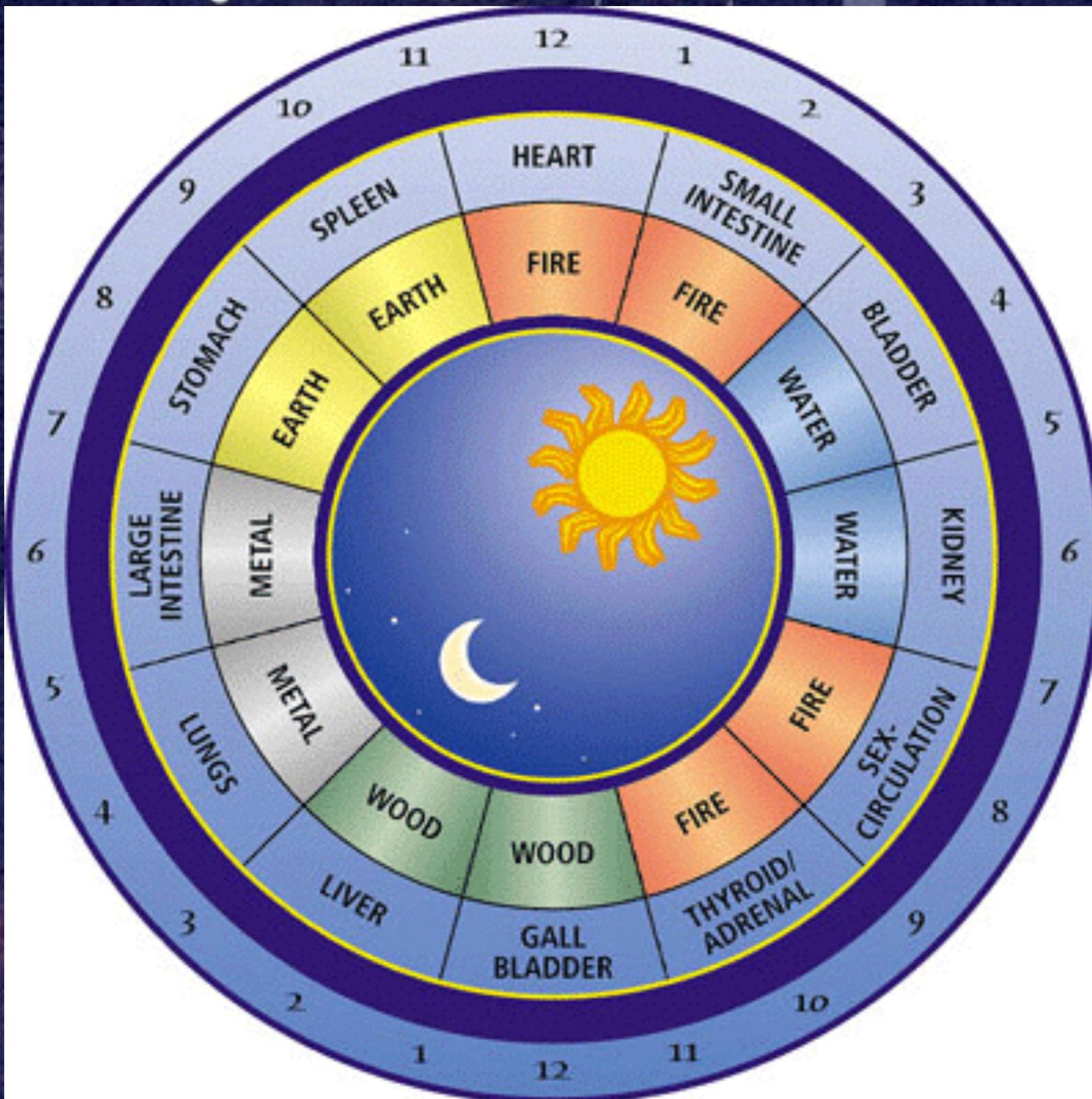
L'obiettivo preciso della somministrazione di farmaci in orari determinati è quello di ottimizzare i benefici, ridurre il dosaggio e contenere al minimo gli effetti collaterali.

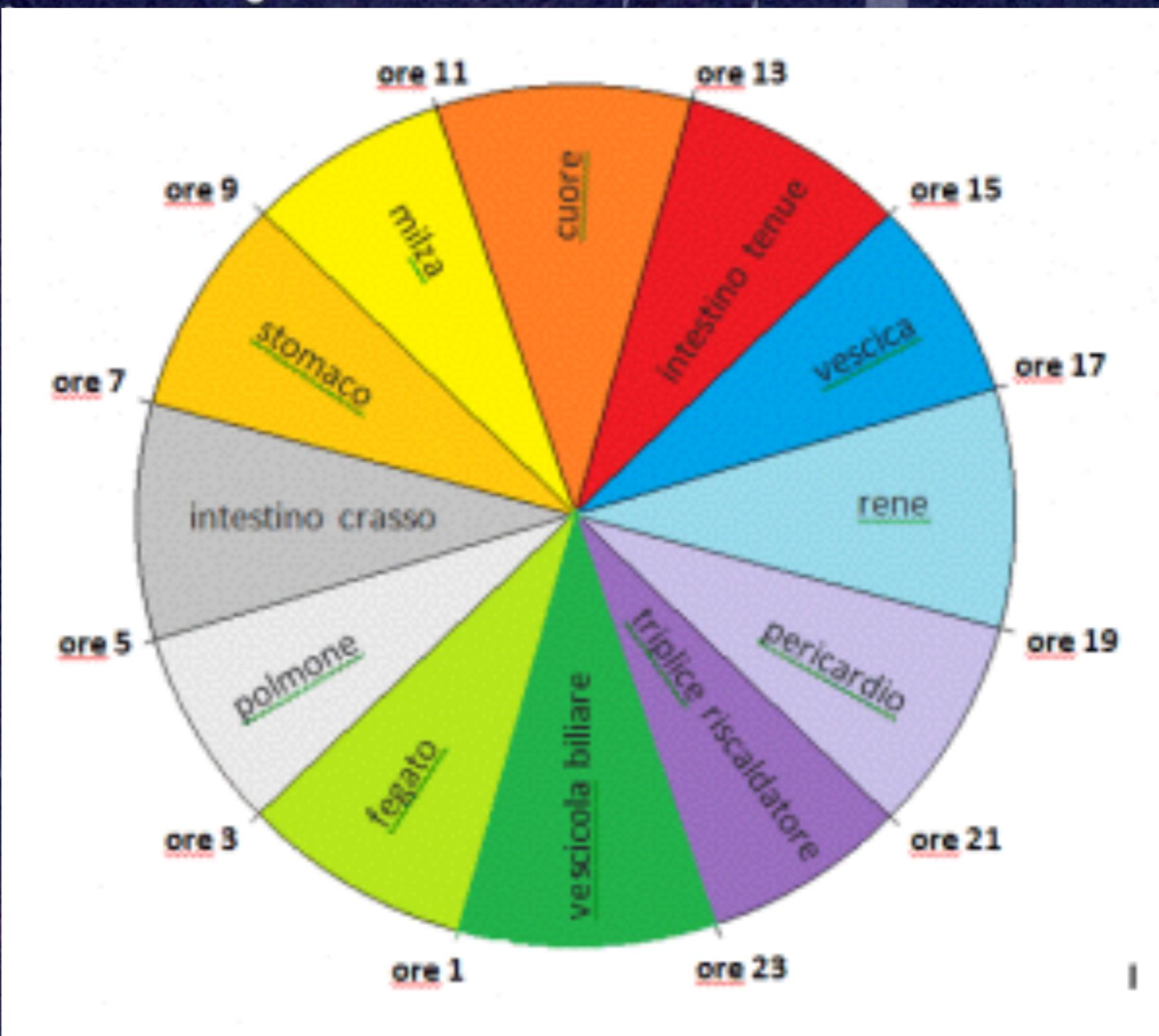
LA CRONOFARMACOLOGIA

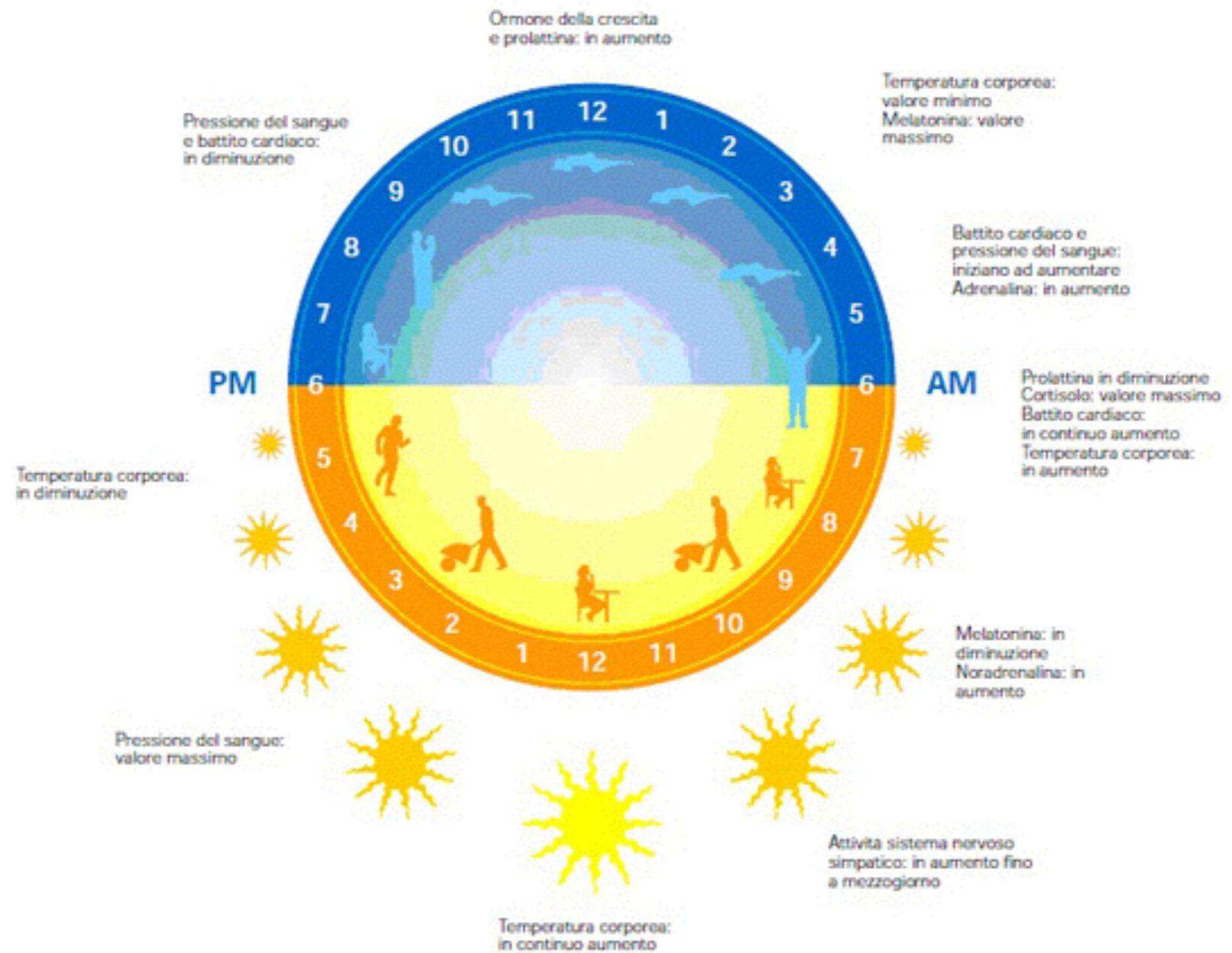
Sappiamo ad esempio che la mucosa gastrica è decisamente più sensibile al mattino che alla sera, dunque, farmaci come ad esempio l'aspirina, se somministrata la sera avrà molte meno probabilità di indurre irritazione gastrica.

Per i suoi effetti simil ormonali il cortisone, per ottimizzarne l'effetto e ridurne gli effetti collaterali andrebbe assunto al mattino; la durata dell'effetto di un anestetico è maggiore di sera, per il ritmo di funzionamento del fegato

L'OROLOGIO BIOLOGICO IN MTC









GRAZIE PER L'ATTENZIONE

PROSSIMO INCONTRO

lunedì 4 marzo

“Fisiognomica: ciò che possiamo leggere sul volto”