

Influsso delle alterazioni circadiane sul metabolismo

Antonia Pravettoni

Studi epidemiologici ed evidenze provenienti dal mondo della ricerca hanno evidenziato che le alterazioni del ritmo circadiano, per cause genetiche o ambientali, influenzano l'orologio biologico e rivestono un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità, del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari in genere

La vita sulla terra è regolata da un ciclo di 24 ore di luce e buio: l'adattamento a questo ciclo permette all'organismo di anticipare le fluttuazioni ambientali durante il giorno e di ottimizzare i processi biologici. I ritmi circadiani comprendono processi comportamentali, fisiologici e metabolici, come il ciclo veglia/sonno, il comportamento alimentare, il controllo della temperatura corporea e numerosi aspetti cardiovascolari, endocrini, gastrointestinali, epatici e renali. Questi ritmi sono generati da un oscillatore endogeno, composto da un orologio centrale localizzato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e da numerosi altri orologi pe-

riferici collocati nei tessuti periferici (figura 1). Un recente studio¹ ha approfondito i meccanismi sottesi al ritmo circadiano: ogni cellula contiene un set di geni orologio (CLOCK, BMAL1, CRY 1-2, PER 1-3 e diversi recettori nucleari). Attraverso complessi circuiti di controllo trascrizionale e traslazionale, positivo e negativo, questi geni creano un ritmo endogeno di espressione proteica intracellulare, che genera un'attività ritmica cellulare e tissutale, la cui oscillazione è di circa 24 ore. L'orologio molecolare regola il metabolismo e l'omeostasi energetica controllando l'attività e l'espressione di numerosi enzimi, sistemi di trasporto e recettori nucleari coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico.

Diverse evidenze stanno mostrando l'importanza del mantenimento di questi meccanismi circadiani nella fisiologia umana e come una loro alterazione possa avere una valenza patologica.

Nell'uomo il glucosio, i lipidi, l'insulina, l'adiponectina, la leptina, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) e la pressione arteriosa seguono una variazione diurna. Nella sindrome metabolica non solo molte di queste variabili sono aumentate, ma la loro normale fluttuazione fisiologica tra il giorno e la notte viene persa e i loro livelli rimangono costantemente elevati nelle 24 ore, contribuendo allo sviluppo di malattie vascolari e al danno d'organo.

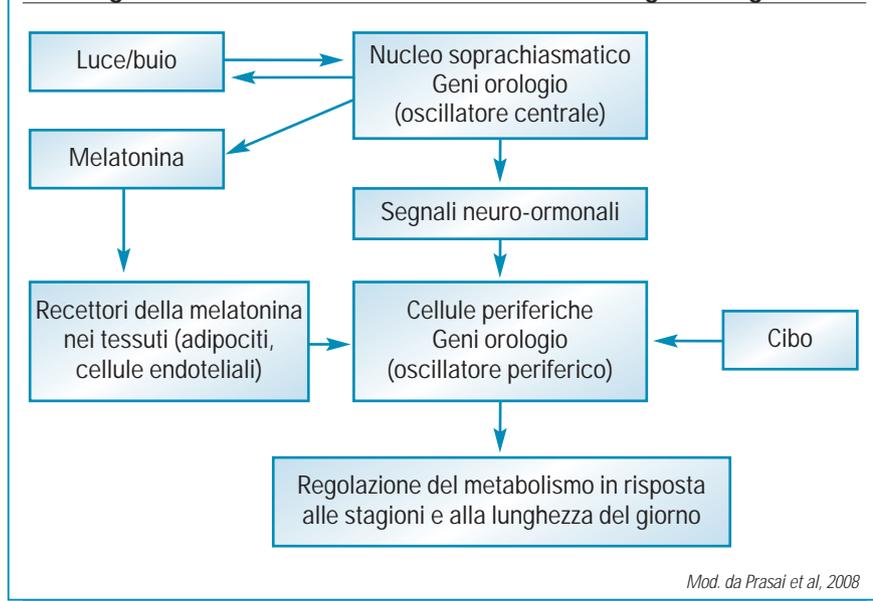
La presentazione clinica di molte malattie cardiovascolari, come l'infarto del miocardio e l'angina, segue anch'essa una distribuzione diurna: infatti si osserva soprattutto nelle prime ore del mattino².

Fattori genetici e orologio molecolare

Lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 (DM2), dell'obesità e delle malattie cardiovascolari è, come noto, il risultato dell'effetto di disturbo di fattori ambientali sulla predisposizione genetica. Sono molti gli studi che stanno evidenziando l'impatto del danneggiamento dei geni orologio sul metabolismo glucidico, sugli adipociti e sulle funzioni vascolari. Uno studio di Turek et al. ha osservato che i topi mutanti omozigoti per il gene CLOCK perdono il ritmo circadiano

Figura 1

Organizzazione dei ritmi circadiani e dell'orologio endogeno



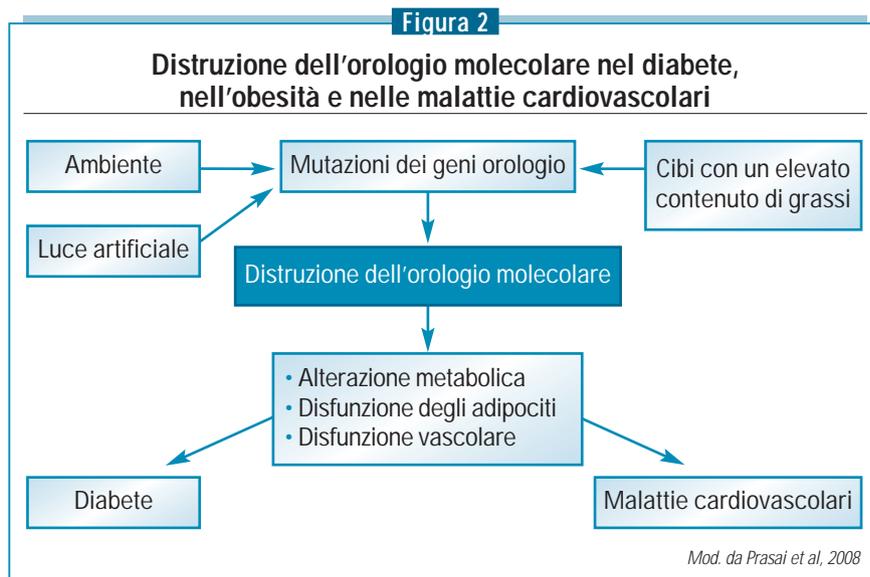
no, diventano obesi, sviluppano sindrome metabolica con steatosi epatica, iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperleptinemia³. Il danneggiamento di CLOCK nei topi ob/ob, geneticamente obesi e leptino-deficienti, porta a un ulteriore aumento di peso, innalzamento dei livelli di trigliceridi, colesterolo e ipertrofia degli adipociti, in aggiunta alla deficienza di leptina⁴. Inoltre mutazioni dei geni BMAL e CLOCK alterano il ritmo circadiano del glucosio e dei trigliceridi e influenzano lo sviluppo dell'insulino-resistenza in risposta a una dieta ricca di grassi⁵.

Topi che non esprimono il gene BMAL1, normalmente espresso durante l'adipogenesi, perdono la massa grassa, la normale oscillazione diurna dei trigliceridi plasmatici⁵ e le fluttuazioni pressorie diurne, mentre quelli con mutazioni di CLOCK presentano un'attenuazione del normale ritmo diurno.

Anche la secrezione di PAI-1 segue un ritmo circadiano, con fluttuazioni diurne: un aumento dei livelli di PAI-1, forse dovuto alla formazione di un eterodimero CLOCK:BMAL che ne stimola la sintesi, è stato associato a insulino-resistenza, a sindrome metabolica, a diabete mellito di tipo 2, a malattie cardiovascolari e probabilmente contribuisce allo sviluppo di eventi aterotrombotici⁶.

■ Fattori ambientali e orologio biologico

L'ambiente può influenzare i meccanismi circadiani molecolari attraverso due principali modalità: il rapporto luce/buio, che agisce sull'orologio centrale, e l'assunzione di cibo, che influisce sugli orologi periferici. È già stato dimostrato come il lavoro con rotazioni di orario alteri il ritmo circadiano, con perdita della normale sincronia che esiste tra le fasi di luce/buio, alterazioni del sonno e dell'alimentazione. I lavoratori turnisti hanno un rischio cardiovascolare maggiore (1.6 e 3.0 volte, rispettivamente, negli uomini e nelle donne) rispetto ai soggetti che non lavorano su turni¹.



Di recente è stato evidenziato come nei soggetti che lavorano di notte si osservi una più alta prevalenza di obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica^{7,8}.

Nel mondo occidentale sono sempre meno le ore dedicate al sonno notturno, con una media di 6.8 ore a notte (1.5 ore in meno rispetto a 100 anni fa). Molti studi hanno trovato un'associazione tra un breve riposo notturno, un aumento di prevalenza di obesità, DM2 e un'alterata secrezione di grelina e leptina. Uno studio americano ha dimostrato che uomini che dormono 5-6 ore a notte hanno un rischio raddoppiato di sviluppare DM2⁹. La perdita del sonno sembra anche un nuovo fattore di rischio per lo sviluppo di insulino-resistenza.

Nel mondo animale l'orologio biologico è sincronizzato con il ciclo luce/buio e lunghezza delle giornate, in base alle variazioni stagionali. Anche nell'uomo i meccanismi fotoperiodici sono in grado di influenzare il ritmo circadiano, tuttavia le variazioni stagionali di questi meccanismi ormai sono state abolite dalla luce artificiale: è come se l'uomo vivesse in uno stato di costante estate, con il metabolismo che riflette questa situazione e favorisce l'obesità¹⁰. Nel topo geneticamente obeso e nel topo diabetico obeso si osserva una ridotta espressione dei geni orologio nel tessuto adiposo, con perdita del-

la ritmicità circadiana nell'espressione delle adipochine¹¹, evidenziando come obesità e diabete distruggano l'orologio molecolare. Un'alimentazione ricca di grassi che porta all'obesità influisce sulla funzione dei geni orologio nei tessuti periferici, influenzando la secrezione di leptina, glucosio, insulina, acidi grassi e corticosterone, e alterando la regolazione del network dei recettori nucleari, che regolano l'espressione genica, suggerendo come l'alterazione degli orologi periferici alteri direttamente le funzioni metaboliche¹².

Le nuove evidenze (figura 2) forniscono quindi conferme che le alterazioni genetiche o ambientali del ritmo circadiano giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità, del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Prasai MJ, et al. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 89-95.
2. Muller JE. *Am Heart J* 1999; 137: S1-S8.
3. Turek FW, et al. *Science* 2005; 308: 1043-5.
4. Oishi K, et al. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1774-80.
5. Rudic RD, et al. *PLoS Biol* 2004; 2: e377.
6. Kohler HP, Grant PJ. *NEJM* 2000; 342: 1792-801.
7. Ha M, Park J. *J Occup Health* 2005; 47: 89-95.
8. Karlsson BH, et al. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 424-30.
9. Yaggi HK, et al. *Diabetes Care* 2006; 29: 657-61.
10. Scott EM, Grant PJ. *Diabetologia* 2006; 49: 1462-6.
11. Ando H, et al. *Endocrinology* 2005; 146: 5631-6.
12. Kohsaka, et al. *Cell Metab* 2007; 6: 414-21.