

# RITMI CIRCADIANI: MELATONINA E BIORITMI

**Dr. Bruno Borioni**

**Già MMG - Spec. ORL - Esperto e Consulente in Medicina Antiaging**

**Socio I.L.S.A. International Longevity Science Association-exA.M.I.A.**

**Socio M.I.C.S. Microbiota International Clinical Society**

**Socio A.I.O.L.P. Ass. Italiana Otorinolaringoiatri Libero Professionisti**

**[www.longevityscience.eu](http://www.longevityscience.eu)**

**[www.dottorborioni.it](http://www.dottorborioni.it)**

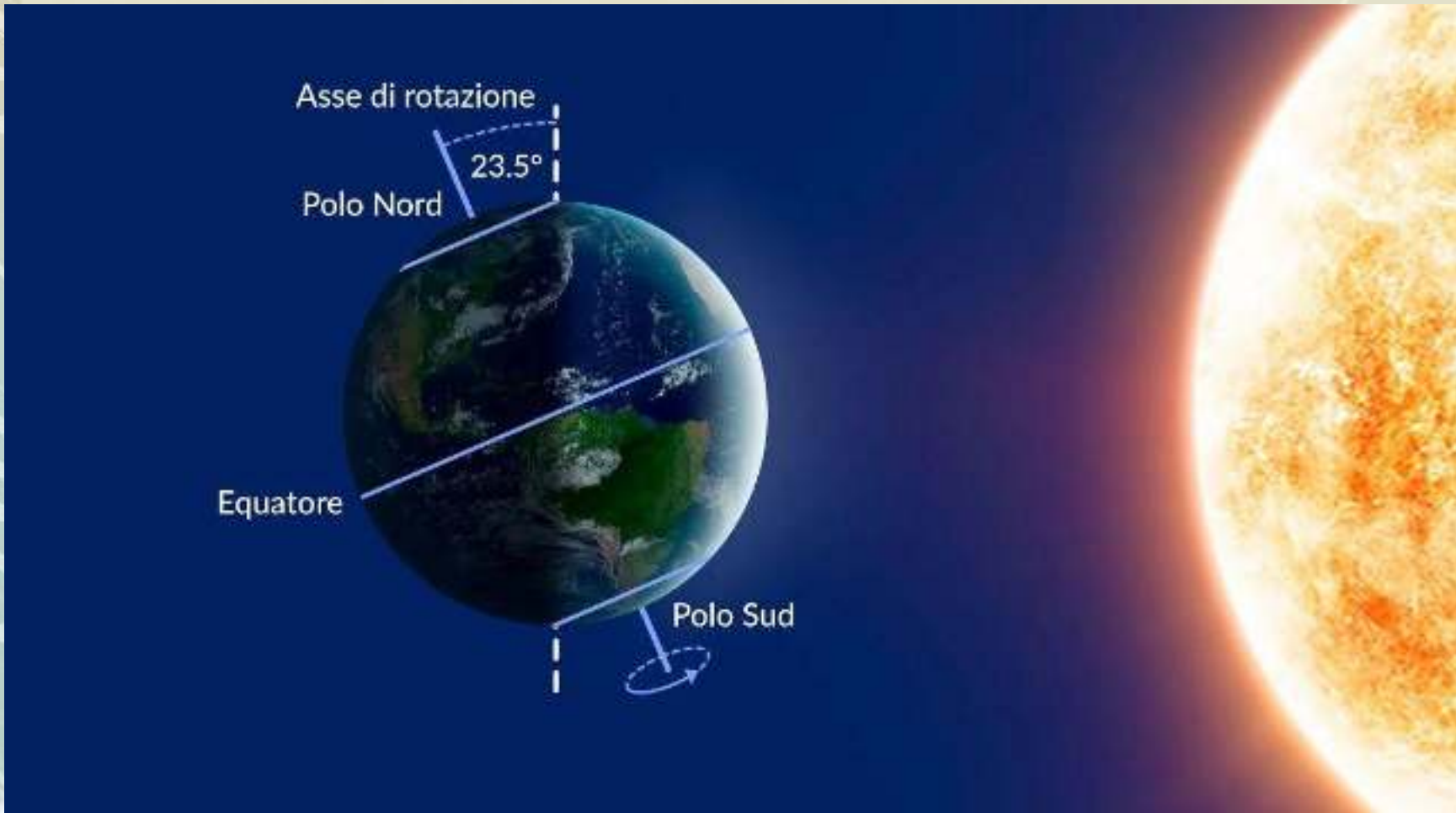
**e-mail: [bborion52@gmail.com](mailto:bborion52@gmail.com)**



SISTEMA SOLARE  
«FIAT LUX. ET FACTA EST LUX»»



# ASSE DI ROTAZIONE TERRESTRE E STAGIONI: LA TERRA E' RITMICA E NOI SIAMO RITMICI



# INTIMA NATURA DELLA VITA: ROTAZIONALITA' e RITMICITA'

- E' ALLA BASE DELLA NOSTRA VITA! Galassie, sistema solare, pianeti, luna, rotazione terrestre, gravità, elettromagnetismo, atomi, ...= notte e giorno, ritmi circadiani, stagionali, le maree, influenzano la vita di ogni essere vivente. **La vita è un fenomeno ciclico e oscillatorio** che è impresso in ogni atomo, molecola ed espressione biologica. La **periodicità cosmica e planetaria** è nella genesi e nel mantenimento della vita. UNUS MUNDUS delle condizioni cosmiche, tra materia e psiche! Noi facciamo parte di un tutto! **Siamo programmati per vivere in sintonia con i ritmi del pianeta!!**
- **La Vita e l'Energia hanno pertanto, una intima natura rotazionale, che deve fare armonia con il tutto!**



# BIORITMI DEGLI ESSERI VIVENTI

- ❑ **Oscillazioni periodiche di parametri e funzioni biologiche degli esseri viventi:** ultradiani, circadiani (intorno al giorno) e infradiani.
- ❑ Da milioni di anni accompagnano l'evoluzione, la selezione e l'adattamento di tutti gli organismi animali e vegetali alla vita terrestre.
- ❑ **L'adattamento al ciclo luce-buio è un fatto ancestrale e profondo!!!**
- ❑ Oggi si è capito che la maggior parte degli organismi percepiscono la luce in termini di «intensità luminosa e frequenze specifiche», con meccanismi molecolari e strutture cellulari specifiche.
- ❑ Di fatto ogni singola cellula è capace di sentire l'alternanza luce-buio, alcune in modo diretto, altre in modo indiretto, sotto l'influenza di segnali neuroendocrini: **ogni cellula è consapevole della presenza di luce o buio!**



# RITMI CIRCADIANI: OSCILLAZIONI NEL NOSTRO CORPO CHE SI RIPETONO NELL'ARCO DI 24 ORE

- ❑ I ritmi circadiani sono cambiamenti di tipo fisico e comportamentale che seguono uno schema ripetuto nelle 24 ore, da cui il termine **«circadiano»**: **SORGERE E CALARE DEL SOLE!**
- ❑ La vita si è evoluta assecondando il ritmo circadiano, per sfruttarlo al meglio, per svolgere le sue funzioni essenziali, come «nutrirsi e riprodursi».
- ❑ I ritmi circadiani si sono evoluti negli organismi **per «anticipare i cambiamenti ambientali»**: **conferiscono vantaggi competitivi agli organismi. Tendiamo a sincronizzare il ritmo dell'organismo con quello della Terra!!**



# LA SCOPERTA DEI RITMI CIRCADIANI

- Nel XVIII secolo, lo studioso Jean Jacques d'Ortous de Mairan studiava i meccanismi fisiologici di un fiore, la mimosa pudica. Le foglie di questa pianta si aprivano durante il giorno e si chiudevano durante la notte. Mettendo la pianta all'interno di una scatola oscura, De Mairan comprese che questo comportamento fosse dovuto ad un meccanismo di regolazione giorno-notte presente all'interno della pianta e non alla presenza della luce.
- La scoperta di De Mairan è stata un passo importante nello studio dei ritmi circadiani e ha anche contribuito a far vincere il premio Nobel per la medicina a Jeffrey C. **Hall**, Micheal **Rosbash** and Micheal W. **Young**, nel 2017, per la scoperta dei meccanismi molecolari che regolano i ritmi circadiani all'interno della cellula: «gene period».



# Gene «PERIOD» nel moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*



The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine



**Jeffrey C. Hall**  
Born in New York, USA  
in 1943



**Michael Rosbash**  
Born in Oklahoma City, USA  
in 1944



**Michael W. Young**  
Born in Miami, USA  
in 1942

for their discoveries of mechar circadian rhythr

Image result for premio nobel medicina 2018

**CORRIERE DELLA SERA**

## Il gene che odia il jet lag I tre scienziati del Nobel

Medicina, il premio per il meccanismo dell'orologio biologico  
«Lo scovarono in un moscerino e poi nel cervello dell'uomo»

**I personaggi**

di **Adriana Bazzi**

«Le loro scoperte risalgono a 35 anni fa — spiega Roberto Manfredini, direttore del Dipartimento di medicina interna dell'Università di Ferrara e uno dei massimi esperti italiani di cronobiologia — e le hanno fatte su moscerini del vino, che non dormivano.

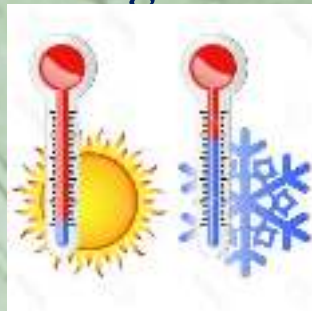
# RITMI CIRCADIANI: genesi

- Si pensa che i ritmi circadiani siano antichi e che si sono conservati durante l'evoluzione. Si sono originati nelle «proteocellule», con lo scopo di «**proteggere dalle radiazioni diurne**», la replicazione del DNA e sono arrivati agli organismi multicellulari. Neurospora, Cianobatteri, piante..
- Qualunque sia l'origine di questi ritmi circadiani, **la capacità di anticipare i cambiamenti costanti dell'ambiente, Luce o Buio, ha permesso agli organismi di ottimizzare le risposte metaboliche e fisiologiche**: es. il cortisolo alle prime ore del mattino per mettere in condizione ottimale il corpo e la mente, al momento in cui ci svegliamo, secrezioni gastriche prima pasti, ...
- **Modo anticipatorio e preparatorio ad un evento!! Omeostasi!!!**
- **Regolano molte funzioni vitali come il sonno, la T corporea, la PA, la FC, il metabolismo e la produzione di ormoni.**



# I RITMI CIRCADIANI SONO COME OROLOGI BIOLOGICI INTERNI CHE ALLINEANO I PROCESSI FISIologici E COMPORTAMENTALI, CON IL CICLO LUCE-BUIO

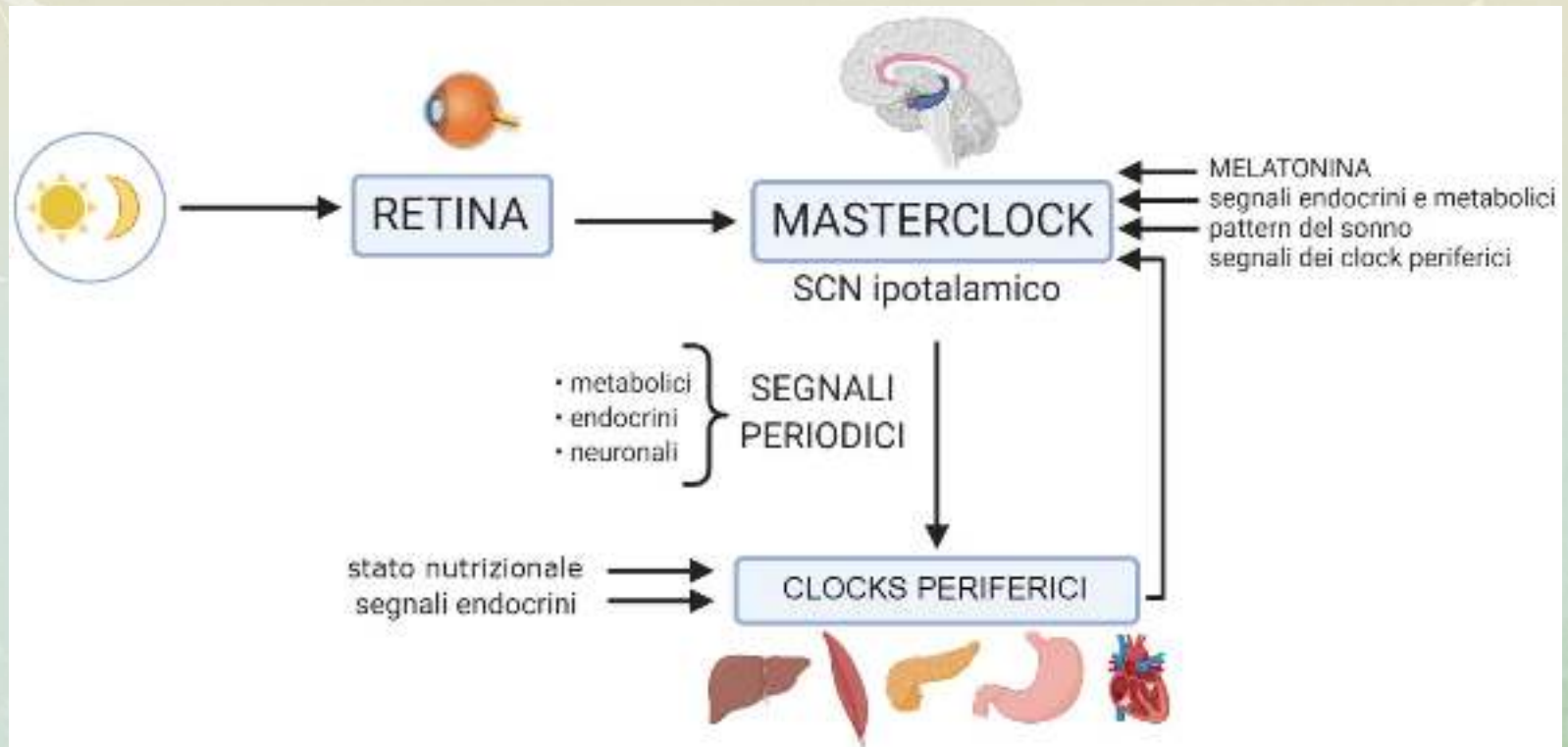
- **Gli orologi molecolari li dobbiamo immaginare come congegni fatti di geni e molecole che rispondono agli stimoli ambientali e regolano l'attività di ogni cellula del nostro corpo.**
- **L'insieme dei bioritmi biologici, costituiscono quello che comunemente è noto come **orologio biologico**, ovvero l'insieme di quei **pathways** molecolari cellulari, che ci «adattano» ai cambiamenti ambientali.**
- *Una caratteristica fondamentale degli orologi circadiani è che **sono autosufficienti**.* Tuttavia, **alcuni segnali ambientali** si sono dimostrati in grado di influenzarli profondamente. Questi nell'insieme vengono definiti **ZEITGEBER**: timer, che danno il tempo, portatori del tempo!  
**Es. la luce resetta l'orologio biologico!**



# OSCILLATORE CENTRALE E PERIFERICO

- Il ritmo circadiano, «endogeno», nasce nel **Nucleo Soprachiasmatico-SCN**, nell'ipotalamo anteriore e si comporta come un «**PM Biologico**», capace di dare il ritmo ad altri oscillatori periferici e indirettamente a tutte le cellule.
- Il SCN si sincronizza con il ciclo **luce-buio** esterno, che è il principale «**ZEITGEBER**» del r. circadiano.
- La **retina** con speciali cellule gangliari retinali percepiscono l'intensità luminosa ambientale, mediante specifici pigmenti, non coinvolti nella formazione dell'immagine, la melanosina (480 nm) e il criptocromo (luce blu).
- **Da tali cellule il segnale arriva al SCN, tramite il tratto retino-ipotalamico, dando la connessione tra ciclo luce-buio e ritmo circadiano.**
- Il SCN proietta a sua volta in diverse aree del SNC, all'ipofisi, **CORTISOLO** e **GH** e all'epifisi, che al buio secerne la **MELATONINA-MLT**

# REGOLAZIONE INTEGRATA DEL SISTEMA GERARCHICO CIRCADIANO: PRIMARIO da FOTOPERIODISMO



# DIRETTORE D'ORCHESTRA: MASTERCLOCK! PACEMAKER DELLE OSCILLAZIONI CIRCADIANE

Il pace maker circadiano che detta il ritmo nei mammiferi è il **NUCLEO SOPRACHIASMATICO (SCN)** situato nell'ipotalamo anteriore (2 piccoli nuclei simmetrici di circa 10.000 neuroni pacemaker, che segnano il ritmo) e che risponde ai recettori retinici, fotosensibili. Ordina i ritmi circadiani e regola la secrezione ormonale e presenta alta affinità per la melatonina.

Riceve informazioni anche dal corpo, con recettori-stato nutrizionale, per la **leptina**-sazietà, dal tessuto adiposo e la **grelina**-fame, dallo stomaco e pancreas.

Invia informazioni all'Ipofisi e il S.N. Autonomo e al S. Endocrino.

La luce influenza il ritmo circadiano: quantità di illuminazione, intensità, lunghezza d'onda, colore. **FOTOPERIODISMO!**

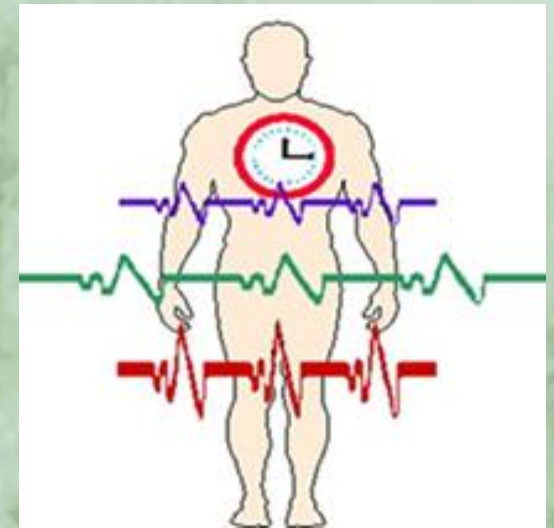
**L'OROLOGIO CIRCADIANO E' QUINDI UN COMPLESSO SISTEMA INTERNO**, che controlla determinati ormoni e neurotrasmettitori.



# OROLOGI CIRCADIANI SECONDARI: OSCILLATORI PERIFERICI o CLOCK A SEGNALI NON LUMINOSI

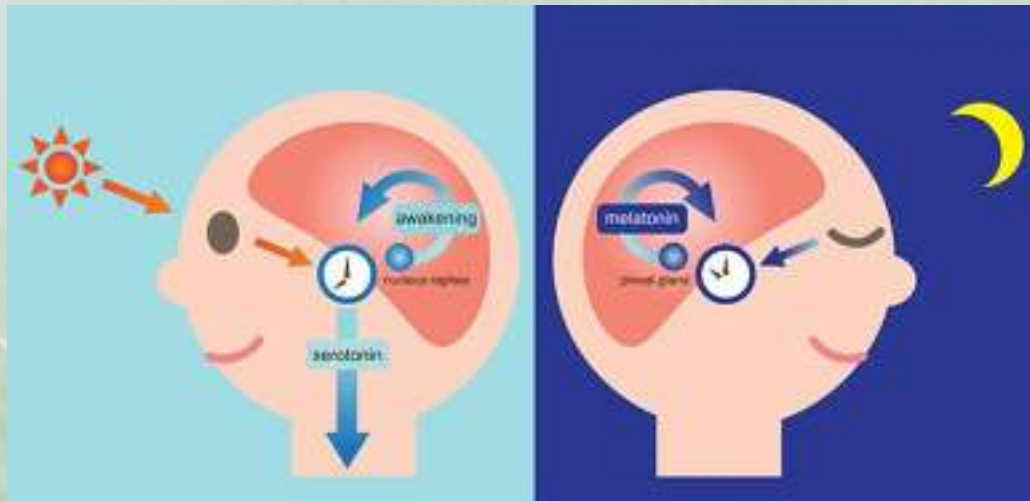
- Hanno un proprio ritmo intrinseco e sono presenti in tutti gli organi che partecipano al ritmo circadiano: fegato, pancreas, intestino, tessuto adiposo, microbiota e regolano i processi metabolici.
- Altro oscillatore periferico è il **FEO (Food Entrainable Oscillator)**, che innesca i **processi anticipatori del pasto-orario**, composizione e regolarità. Regola la secrezione di grelina, la motilità gastrointestinale e la ricerca del cibo già 2 ore prima del pasto.
- **L'attività del SCN viene sincronizzata con quella degli oscillatori periferici! Ritmo dell'alimentazione!**

**Tutto è RITMICITA' BIOLOGICA!**



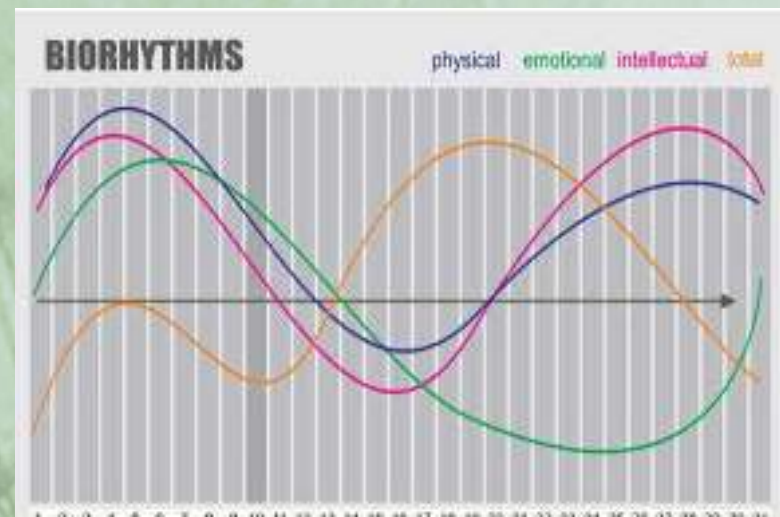
# SINCRONIZZATORI CIRCADIANI: primari e secondari

- **ZEITGEBER Primari:** sono chiamati gli stimoli che generano le oscillazioni dei processi fisiologici: sono la luce e il buio, le stagioni e il ciclo lunare. La «luce» influenza il Master Clock.
- **ZEITGEBER Secondari:** da segnali metabolici, neuronali, alimentari e comportamentali, che rappresentano l'organizzazione della vita sociale come la durata del sonno, il lavoro, l'orario dei pasti e l'attività dei muscoli scheletrici, ecc.

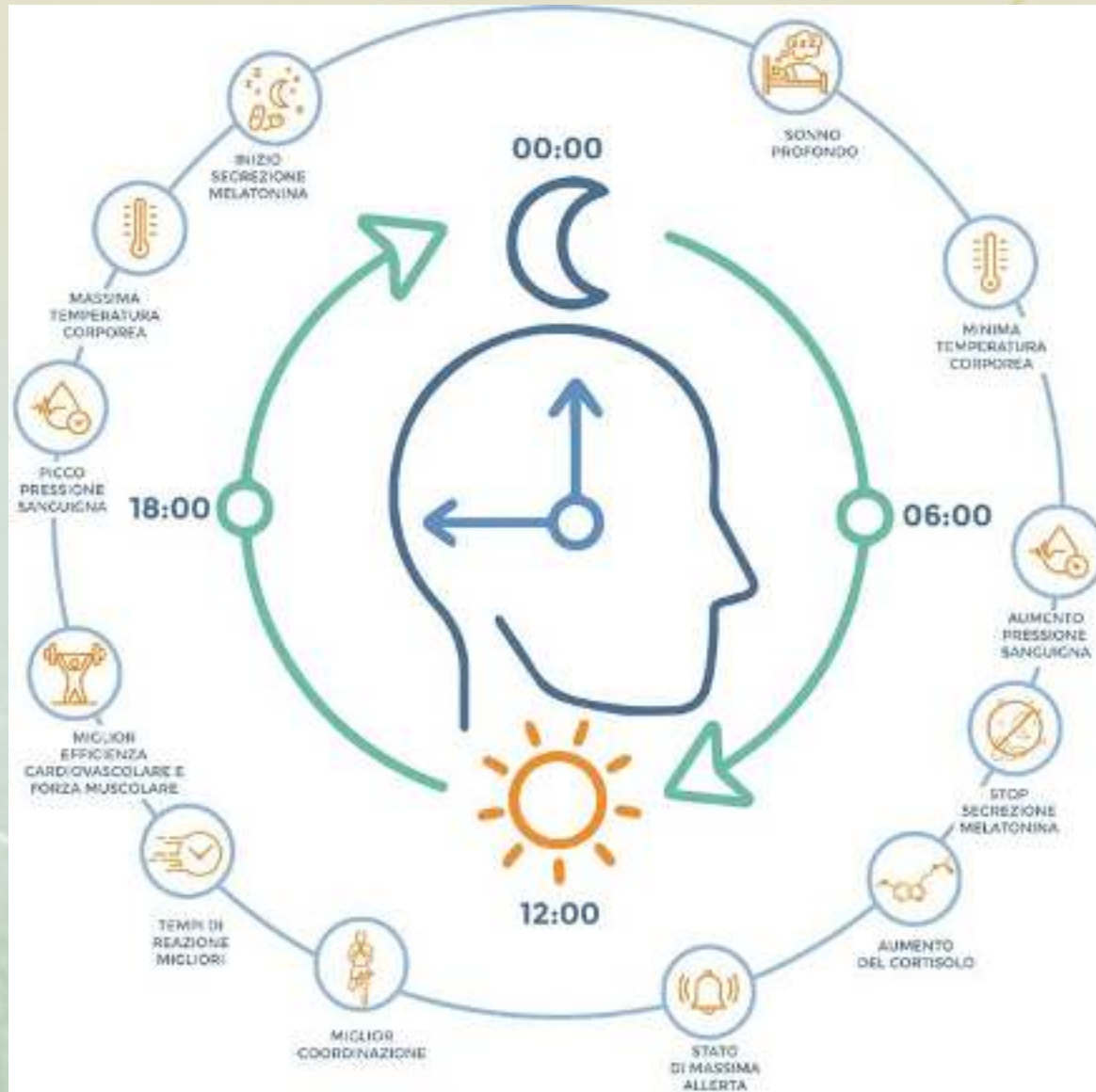


# CRONOBIOLOGIA: il tempo delle nostre cellule di 24h

- La scienza che studia i ritmi biologici, caratterizzati da «fenomeni ciclici», ovvero le oscillazioni periodiche dei parametri e funzioni biologiche degli organismi viventi.
- L'organizzazione del sistema circadiano è composta da:
  - - **componente visiva**, fotorecettori. Ciclo luce-buio.
  - - **strutture pace maker** che generano il segnale circadiano. «**Geni clock**»
  - - **vie efferenti** dai pace maker ai sistemi effettori, ormonali o no.
- **Ogni organo del nostro corpo ha dei picchi di efficienza e delle fasi di riposo:**
  - PA e FC giorno aumentano (cortisolo e Simpatico), la notte si riducono
  - (Parasimpatico e MLT)



# RITMO CIRCADIANO



# RITMI CIRCADIANI



SONNOLENZA



PICCO DI  
CORTISOLO



TEMPERATURA  
CORPOREA



PRODUZIONE  
DI MELATONINA



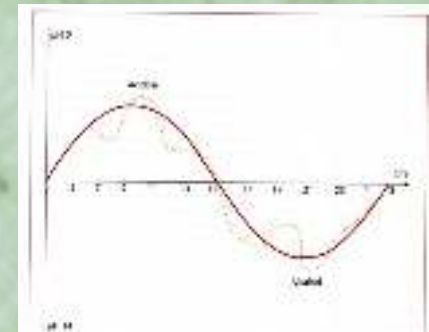
# OGNI GIORNO E' SUDDIVISO IN CICLI DI 3 ORE

- Ore 6-9: il corpo gradualmente si mette in moto: stop melatonina e aumento del cortisolo.
- Ore 10-12: picco del cortisolo e massima concentrazione e si ha maggiore efficienza
- Ore 12-15: attività digestiva, sonnolenza e breve siesta.
- Ore 15-18: ore ideali per attività fisica ed efficienza CV.
- Ore 18-21: cena, ma senza eccedere. Sì, a idee creative e stop allo stress.
- Ore 21-24: inizia la secrezione di melatonina e scende la T corporea e si va a letto. No sport o uso di tablet, ecc.
- Ore 3-6: godersi il sonno ristoratore.
- **FASE DI VEGLIA** giorno
- **FASE DI SONNO** notte
- **FASI CREPUSCOLARI** transizione



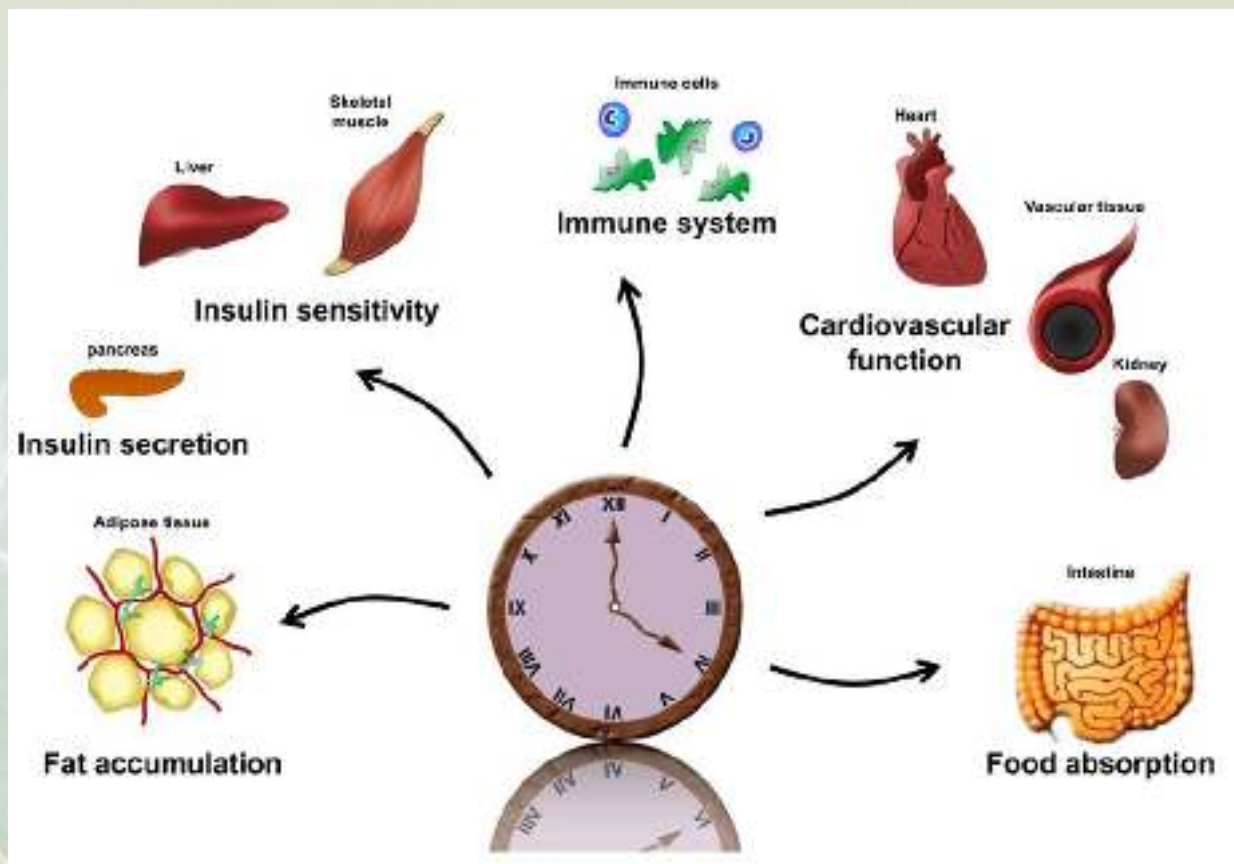
# ANCORA SUI RITMI CIRCADIANI

- ❑ **METABOLISMO:** anabolismo di notte e catabolismo di giorno. Glicemia e insulina.
- ❑ **S. NEUROVEGETATIVO:** maggior tono simpatico-adrenergico catabolico di giorno e parasimpatico di notte, che facilita l'anabolismo.
- ❑ **FEGATO:** la sera è in fase anabolica-colesterolo e glicogeno e nella veglia favorisce la glicolisi.
- ❑ **SONNO:** la durata e la qualità del sonno sono fondamentali per una corretta azione metabolica: maggiori DMT2, IR, obesità e S. Metabolica, per calo leptina e/o leptinoresistenza e aumento della grelina, che stimola la fame.
- ❑ **MEC-MATRICE EXTRACELLULARE:** accumulo di scorie acide durante la veglia, da restituire al sangue durante il sonno (urine più acide il mattino).



# R.CIRCADIANO ED EFFETTI ORGANI PERIFERICI

FUNZIONI REGOLATE DAL  
SISTEMA CIRCADIANO E  
RELATIVE VARIABILI  
METABOLICHE:  
CI SONO MOMENTI NELLA  
GIORNATA IN CUI  
L'ORGANISMO E' PIU' O  
MENO EFFICIENTE

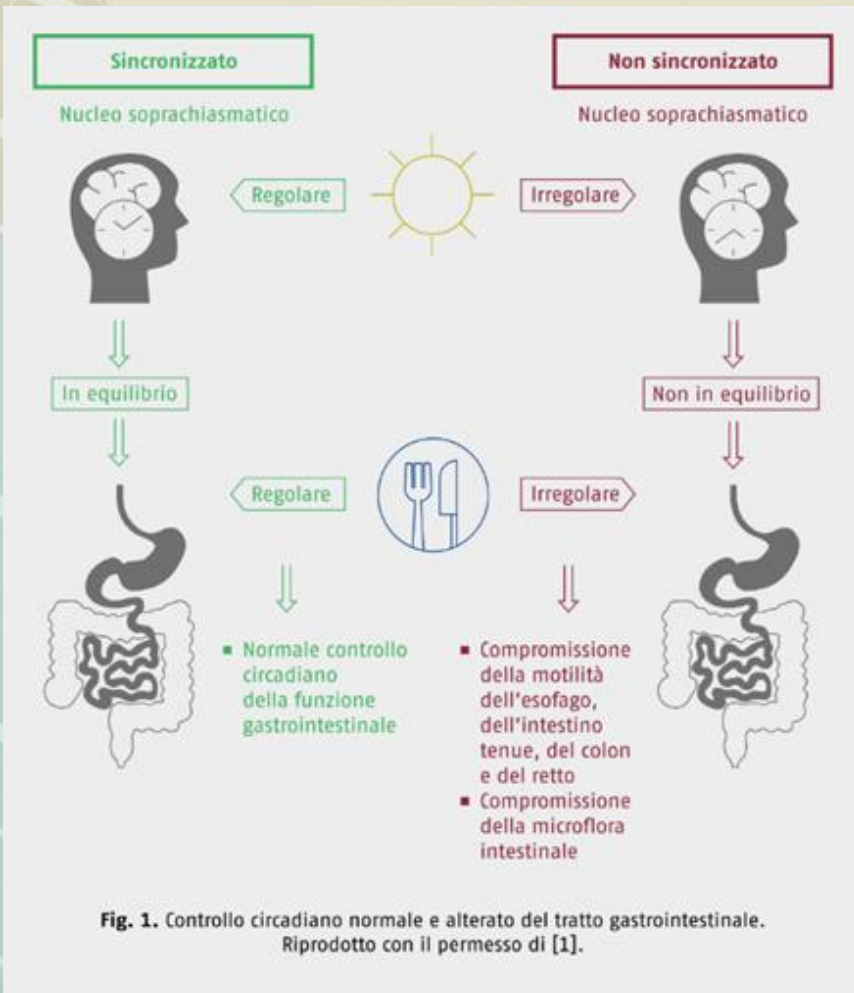
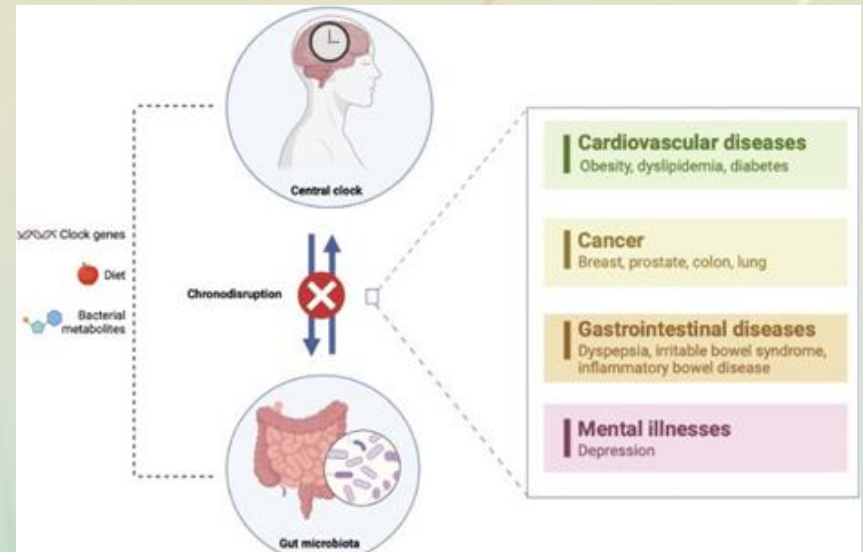




# INTESTINO E RITMI CIRCADIANI E RISCHIO DI NUMEROSE PATOLOGIE

- Il ritmo circadiano intestinale regola la motilità, la digestione e il microbiota su base diurna: il colon è più attivo di giorno, al risveglio con i pasti e gli ormoni della motilità come la grelina la gastrina e la serotonina, mentre la notte e il sonno rallentano la peristalsi e favoriscono la riparazione. 10.00-22.00.
- Fluttuazioni circadiane controllate da meccanismi centrali e periferici.
- Conseguenze: dismetabolismo (DMT2, obesità, malattie CV), alterazioni endocrine (T, GH, E2 e grelina alterati) ed immunitarie (linfociti T e B meno efficienti) e cerebrali (ansia e depressione, MA, MP, ecc.), IBSc (stipsi del viaggiatore), cancro, IBD e alterazioni del microbiota, nella sua composizione: biodiversità, carica batterica massima alle 23,00 e bassa il mattino (oscillazioni) dei Bacteroides e dei Firmicutes.
- **Comunicazione bi-direzionale** tra i ritmi circadiani dell'ospite e il microbiota intestinale. Dipende dal cibo, tempistica dei pasti, qualità della dieta e dai metaboliti microbici, come gli SCFA.
- Pertanto **TRF, «time limited feeding»**: calo dei batteri obesiogeni, come Lactobacilli e aumento dei batteri protettivi come Oscillobacter e Bacteroides.

# INTESTINO E RITMI CIRCADIANI



**Fig. 1.** Controllo circadiano normale e alterato del tratto gastrointestinale. Riprodotto con il permesso di [1].



# IL RITMO CIRCADIANO DEL DOLORE

- Dolore acuto, cronico, allodinia, iperalgesie, ... «Esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole», associata a danno tissutale effettivo o potenziale o in assenza di danno, come nella fibromialgia.
- Nocicettivo, neuropatico e nociplastico.
- Anche **il dolore è strettamente legato ai ritmi circadiani, in modo bidirezionale, alterandone le soglie**: il disturbo del ritmo circadiano, altera le soglie del dolore e il dolore cronico può alterare i ritmi circadiani, con **amplificazione del dolore cronico**, come avviene nella fibromialgia.-
- **Dolore da danno o infiammazione: picco il mattino (citochine)**
- **Dolore neuropatico: maggiore di notte (ritmo degli oppioidi endogeni: beta endorfine più alte il mattino)**



# IL RITMO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- Asma peggiora di notte, Covid-19: l'ora della infezione determina quanto il virus si replicherà, ...
- L'orologio circadiano controlla i tempi e la durata della espressione delle citochine infiammatorie, facendo in modo che il picco dell'infiammazione avvenga al momento giusto, per limitare i danni e non distogliere energie, tipiche delle funzioni della veglia.
- Di **notte** ci sono picchi di produzione di citochine e aumenta il numero dei GB. Di **giorno** invece la migrazione dei linfociti nei tessuti è maggiore e i linfociti T e B, sono più attivi. **Dormire aiuta il sistema immunitario!**
- **IMMUNOSENESCENZA:** invecchiamento del s. immunitario e maggior incidenza di patologie e vulnerabilità. Anche qui da perdita del ritmo circadiano: **macrofagi e microglia = + infiammazione e neuroinfiammazione.**



# IL RITMO CIRCADIANO E I GENERI

- **Sono diversi nei 2 sessi biologici.**
- I dati evidenziano che le donne hanno, rispetto agli uomini, il doppio dei geni che mostrano ritmicità. E **il tempo delle donne è più ritmato di quello degli uomini!** E il metabolismo è diverso!
- Il **cronotipo** delle donne è **più precoce** rispetto agli uomini! Diversi ormoni!
- Il **periodo circadiano intrinseco** è **più breve** nelle donne!
- Il ritmo della MLT e della T corporea sono su un orario precedente nelle donne, che tendono a svegliarsi prima e prediligono le attività **mattutine**: la causa è sconosciuta, ma molto dipende dagli estrogeni.
- Le donne soffrono di **meno il jet lag** e si adattano meglio degli uomini.
- Ma le donne soffrono di **più per l'insonnia e i disturbi del sonno**, nelle varie fasi della vita e ciò sarebbe dovuto alle fluttuazioni ormonali (anche più apnee nel sonno!).
- Ma c'è ancora molto da scoprire.....



# BUONUMORE, IL PICCO E' AL MATTINO

- Siamo più felici la mattina, mentre il malcontento si concentra a mezzanotte e alla domenica (S. del «sabato del villaggio») e in inverno.
- La vita è più luminosa al risveglio, siamo più allegri di prima mattina e in estate e lo sconforto arriva di sera e anche a seconda del giorno della settimana e della stagione.



# IL RITMO DELLA TERZA ETA': SINDROME DEL TRAMONTO



- Il nostro orologio biologico cambia con il passare degli anni.
- I **bambini** hanno un cronotipo precoce, l'**adolescenza** ha un cronotipo ritardato (+fatica ad alzarsi per andare a scuola), l'**adulto** ha un cronotipo mattiniero e **nell'invecchiamento** la funzione circadiana si attenua e tende al cronotipo «molto anticipato»-1,5h. **Nell'invecchiamento patologico si assiste a un disturbo della cronobiologia**, con AD, PD, associate a profonda alterazione dei ritmi (anche calo della MLT).
- I cambiamenti ormonali altresì alterano gli orologi cellulari che si ripercuotono sui ritmi circadiano tipici dell'invecchiamento.
- Negli anziani minore sensibilità agli «**ZEITGERBER** ambientali»: **cataratta** che fa passare meno luce e luce blu = disturbi del sonno, che migliorano dopo l'operazione!
- **S. DEL TRAMONTO**: 20-40% degli anziani. Maggiore comparsa di sintomi neuropsichiatrici, nel tardo pomeriggio o in prima serata,
- con confusione, ansia, agitazione e deliri.



# RITMI CIRCADIANI INTERCONNESSI CON QUELLI ORMONALI

- I ritmi circadiani appaiono strettamente interconnessi con quelli ormonali: numerosi ormoni sono secreti in modo ritmico. Devono salire e scendere secondo bioritmi e non devono essere troppo alti o bassi: ci vuole un «saliscendi». Anabolici nel sonno e catabolici nella veglia!!
- **FSH** e **LH** ritmo di 28 gg, **ACTH** e il **CORTISOLO** di più il mattino. **MELATONINA**, ormone del buio e **GH**, anabolico, la sera e massima durante il sonno, **INSULINA** anabolica, è massima nel pomeriggio e minima di notte. **PRL** è maggiormente sintetizzata di notte. **TSH** bassa di giorno e maggiore in serata. **TESTOSTERONE**: maggiore secrezione di mattino. Poi **GRELINA** e **ADIPONECTINA** elevate il mattino, la **LEPTINA** la sera.
- Con l'invecchiamento fisiologico questa ciclicità si altera e soprattutto con la riduzione della **MELATONINA**: insonnia, sonnolenza diurna, cadute e deterioramento cognitivo.

# ANCHE LE CELLULE MUSCOLARI HANNO UN OROLOGIO CIRCADIANO

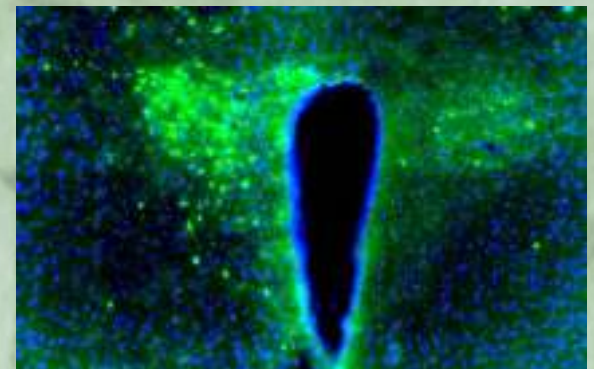
- Regola la produzione e la degradazione di proteine-turnover: se alterato porta a «sarcopenia» e fa «invecchiare i muscoli».
- Durante il riposo notturno l'orologio biologico regola la degradazione delle proteine muscolari difettose, che si accumulano durante il giorno a causa dell'usura: l'eliminazione notturna è essenziale per preservare la funzione muscolare. Di giorno si attivano le cellule staminali.
- Se si accumulano proteine difettose, a causa dell'orologio biologico muscolare disfunzionale, si avvia un declino muscolare accelerato e l'aging.



# CANCRO E RITMI CIRCADIANI

**Il cancro interrompe il ritmo naturale del cervello, che guida la produzione giornaliera dell'ormone dello stress, provocando insonnia e ansia e riducendo in questo modo sia la qualità della vita sia l'efficienza del sistema immunitario.**

- ❑ Lo indica lo studio condotto sui **topi** dello statunitense Cold Spring Harbor Laboratory e pubblicato sulla rivista Neuron.
- ❑ La scoperta suggerisce che **ripristinare quel ritmo potrebbe aiutare** l'organismo a **combattere il tumore** e a **potenziare l'efficacia delle terapie**.
- ❑ **Se si ristabilisce il ritmo del cervello, il sistema immunitario attacca con più efficacia il tumore, facendolo ridurre.**



# GENI OROLOGIO CHE REGOLANO I RITMI CIRCADIANI: sonno, fame e ciclo di vita cellulare

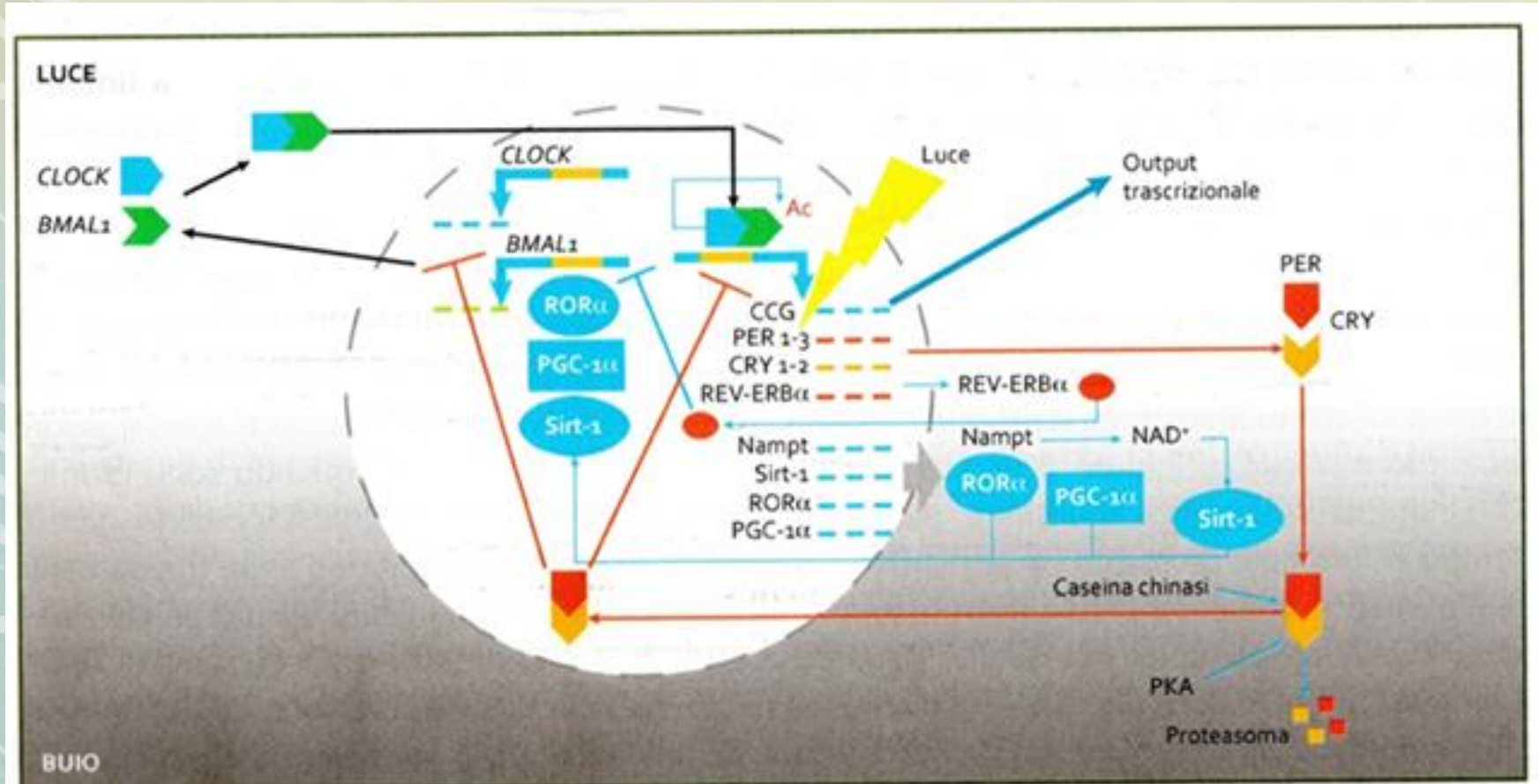
- Le cellule del SCN esprimono un set di **GENI OROLOGIO**, che regolano l'attività trascrizionale di altri geni, in un ciclo di circa 24 ore. Hanno un meccanismo molecolare oscillatorio governato da sistemi a feedback negativo e da modificazioni epigenetiche e hanno una grande importanza per il corretto funzionamento degli oscillatori centrale e periferici.
- 80 geni: **CLOCK** e **BMAL1** nella fase luce, attivano i geni **PERIOD** (produce le proteine PER1, PER2, PER3: aumenta lentamente di notte e si ritira di giorno) e geni **CRYPTOCHROME** (CRY1, CRY2), che determinano la circadianità e il comportamento. Nella fase buio c'è la repressione di CLOCK e BMAL1. Le 2 fasi durano circa 12 ore l'una. Il rapporto che ne risulta tra AMP/ATP, rappresenta il legame tra stato energetico della cellula e ritmo circadiano.



## Clock genes

- **CLOCK** (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [Chr 4q12]
- **BMAL1** (Brain and Muscle Aryl-Hydrocarbon receptor Nuclear translocator-like1) [Chr 11p15.3]
- **PER 1-2-3** (Period Proteins) [PER1 chr 17p13.1]
- **CRY1-2** (Cryptochrome Proteins) [Cry1 Chr 12q23.3]

# AZIONE DEI GENI OROLOGIO



# AZIONE DEI GENI OROLOGIO

- Si **attivano e disattivano periodicamente** e regolano le funzioni basilari del nostro organismo, affinché queste siano in linea con l'ambiente che ci circonda.
- Formano una rete complessa di **feedback trascrizionali negativi e positivi che mantengono il ritmo circadiano**: 2 proteine CLOCK e BMAL1 stimolano l'attività trascrizionale di tre geni PER e due CRY: dopo un ciclo temporale, tali proteine tradotte nel citoplasma formano complessi dimeri, che ritornano nel nucleo e inibiscono la loro trascrizione.
- Le **proteine circadiane**, nell'orologio periferico presente nei tessuti e negli organi, agiscono come fattori di trascrizione che guidano l'espressione ritmica di almeno il 50% dei recettori nucleari metabolici.
- A loro volta, molti di questi recettori nucleari, sono in grado di regolare l'espressione dei geni e delle proteine dell'orologio, formando feedback aggiuntivi.

# GENI CLOCK-OROLOGIO



- I **geni** apportano ripercussioni sui bioritmi dell'organismo e hanno un impatto su risposta ormonale e metabolica (+- reattivo e influenzano il sonno, la fame e i processi cellulari cruciali, inclusa la replicazione del DNA).
- Alterazione di questi geni **desincronizzano** le vie di comunicazione tra il SCN e i centri regolatori periferici: SNPs che ci danno un preciso **CRONOTIPO**.
- Possono **presentare «varianti» geniche**, sia nel SCN e negli oscillatori periferici, possono interferire con la velocità dell'orologio e con il sincronismo e disregolano il metabolismo.
- Mutazioni omozigoti del gene **CLOCK** fanno perdere il ritmo circadiano e la delezione del gene «**BMAL1**» aumenta il rischio di s. metabolica e obesità, per alterazione della regolazione dell'appetito.
- Mutazione del gene «**DEC2**», porta a necessità di molto meno sonno e a persone più attive. Si produce più «oressina», un neurotrasmettitore che rende più vigili e meno suscettibili alla stanchezza e contrasta l'accumulo di «adenosina», che dà il senso di stanchezza.

# OROLOGIO BIOLOGICO: CRONOTIPO

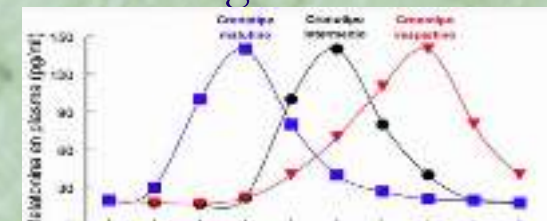
- Per decenni gli scienziati hanno osservato come alcune famiglie sembrano ereditare le preferenze per la **mattina** presto o la **sera** tardi, suggerendo l'esistenza di fattori genetici, dietro ai nostri ritmi del sonno.
- Gene «**PERIOD 1**» e sue varianti: AA si alza una ora prima, di GG. AG eterozigote, intermedio.
- **Mattiniero o nottambulo?** Cicli sonno veglia, avanzati o ritardati.
- **Questo influenza la nostra esistenza:** migliore pianificazione degli orari di lavoro, miglioramenti nel trattamento dei disturbi del sonno e ad un affinamento dei tempi delle procedure mediche.



# CRONOTIPI o PREFERENZE INDIVIDUALI CIRCADIANE: vanno rispettate!



- Individuati nel 1970 dagli scienziati in base ai tempi di sonno o di veglia: si intende **l'inclinazione naturale di una persona ad iniziare la fase attiva in uno specifico orario della giornata. E' la «manifestazione comportamentale del proprio orologio biologico circadiano».**
- **GUFO:** con picchi di cortisolo e di E, pomeriggio = maggiore energia e concentrazione la sera. Vanno a letto tardi, nottambuli! **Serotini o Vespertini!!** Maggior uso di alcool, fumo, caffè e dolci!! + peso e obesità, introversi e inclini alla depressione e ansia. **Difficoltà a scuola.**
- **ALLODOLE:** allineano la propria giornata nelle prime ore del giorno. Si svegliano presto e calo di energia la sera. **Diurni o Mattutini!! Estroversi allegri e chiacchieroni!!**
- **INTERMEDIO:** sfumature sociali, perché l'uomo si adatta. **Più frequenti!**
- Si distribuiscono in continuum rappresentato con la curva gaussiana a campana.
- E le preferenze individuali e variano con l'età.



# INTERPRETAZIONE ED UTILIZZO DEL TUO PUNTEGGIO NEL MEQ-SA

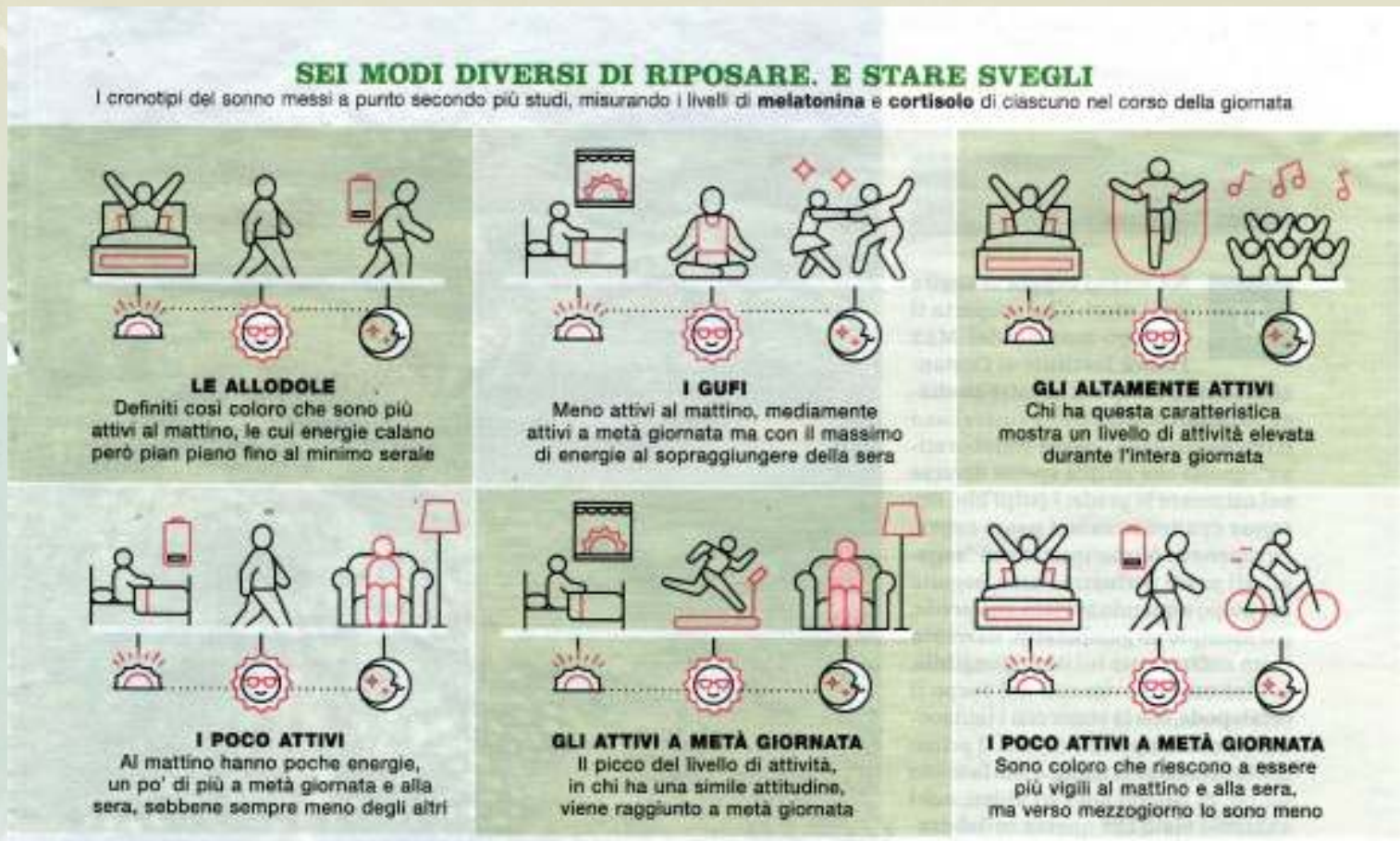
- ❑ **Individua il cronotipo attraverso un punteggio.**
- ❑ Questo questionario è costituito da 19 domande, ad ognuna delle quali corrisponde un punteggio.
- ❑ Per prima cosa, calcola i punti che hai segnato ed inserisci il punteggio totale qui sotto:
- ❑ I punteggi rientrano in un range tra 16 e 86.
- ❑ Se hai ottenuto un punteggio inferiore o uguale a 41 sei un tipo “serotino”.
- ❑ Un punteggio superiore o uguale a 59 indica che sei un tipo “mattutino”.
- ❑ I punteggi compresi tra 42 e 58 indicano un tipo “intermedio”.
- ❑ **E su questo regolare la nostra vita, alimentazione, cure, ecc.**

<b>16-30</b>	<b>31-41</b>	<b>42-58</b>	<b>59-69</b>	<b>70-86</b>
Decisamente serotino	Moderatamente serotino	Intermedio	Moderatamente mattutino	Decisamente mattutino

# ABBIAMO IN REALTA' ALMENO 6 CRONOTIPI

Prof. Valter Tucci dell'LIT di Genova.

«Il mistero del sonno»



# ARMONIA DEI RITMI

Il nostro corpo assomiglia di più a un «**grande negozio di orologi**», che a un singolo orologio a pendolo e pone un grosso problema: la **sincronizzazione**!!

La sincronizzazione degli oscillatori periferici con il ritmo del SCN, porta a un ritmo cellulare fisiologico!

**RETE DI OROLOGI INTERCONNESSI** fra loro, perché il ritmo sia armonioso e ben scandito e tutto deve battere allo stesso tempo.

**Il nostro benessere passa attraverso l'armonia dei nostri ritmi!!**



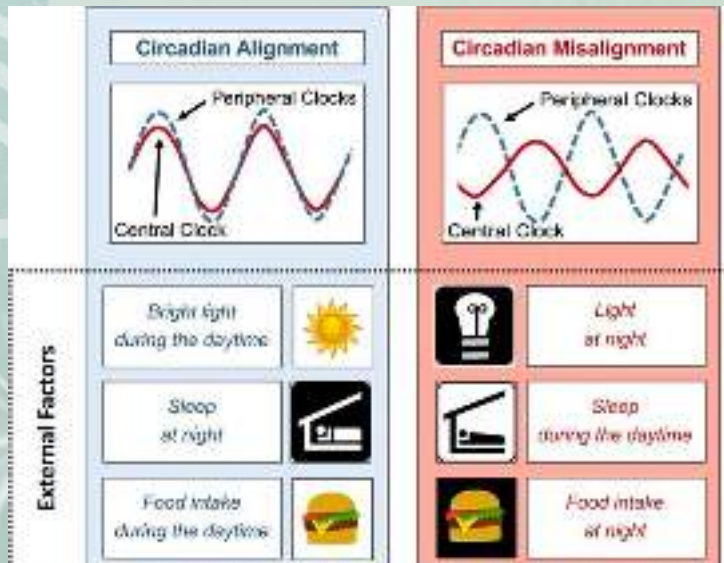
# ALTERAZIONE DEI GENI OROLOGIO: CRONODISTRUZIONE

- I fattori che desincronizzano l'oscillatore centrale da quello periferico determinano la **CRONODISTRUZIONE**.



# ALIGNMENT e MISALIGNMENT: CRONODISTRUZIONE

- Per «CRONODISTRUZIONE» si intende l'insieme di quelle particolari condizioni **non fisiologiche** di alterazione dell'orologio biologico, che se protratte nel tempo, sono correlate ad un aumento di malattie cardiovascolari e gastrointestinali, di tumori, di disturbi della riproduzione e di insorgenza di condizioni fisiopatologiche associate all'alimentazione, come la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2 (es. calo attività parasimpatica e aumento della PA)



# Synchronization and desynchronization

GB GIDARO 2018 ©

Synchronization



Fitness = Reproduction

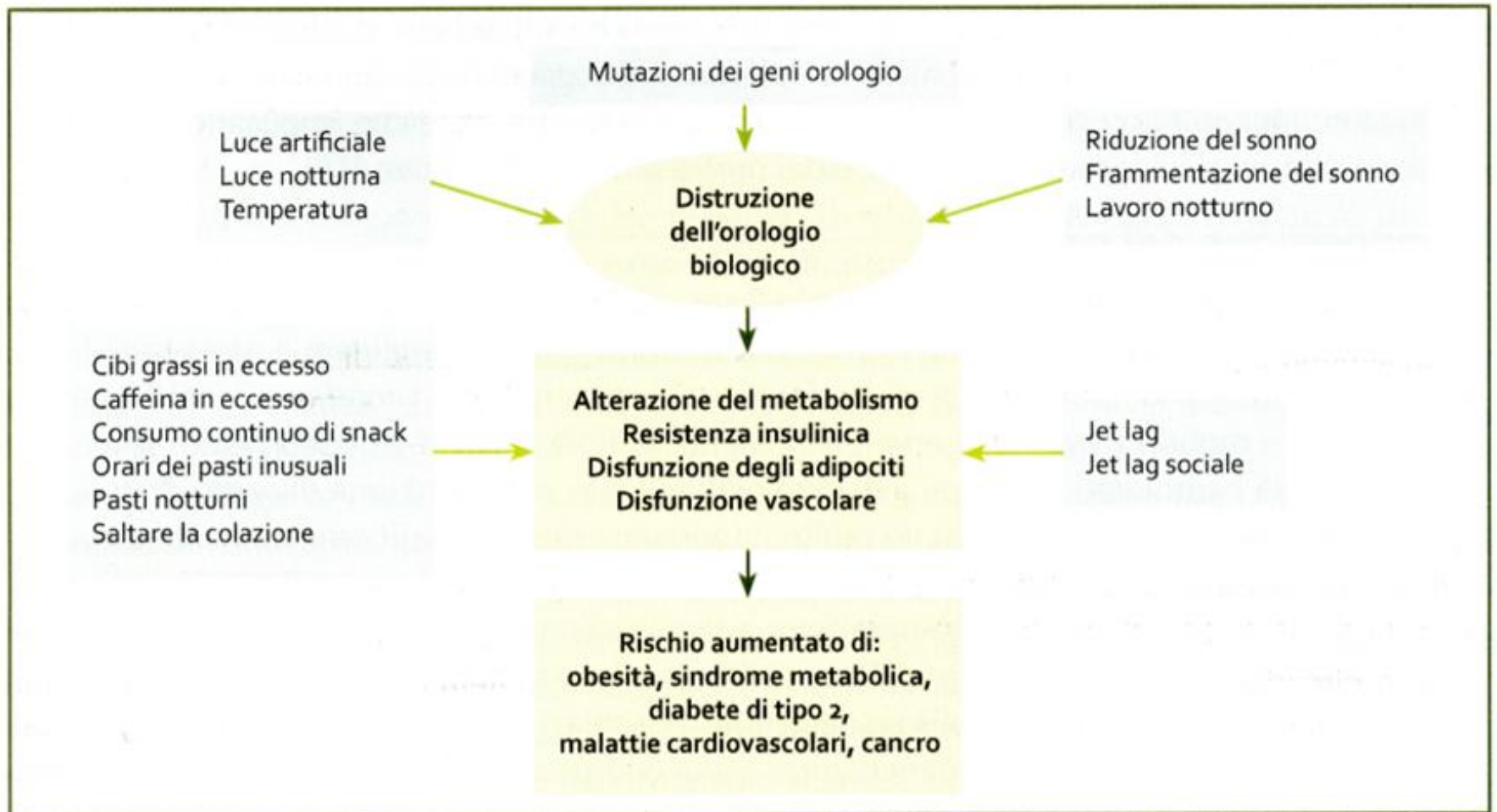
De-Synchronization GB GIDARO 2018 ©



- Short Term= insomnia, fatigue, disorientation
- Long term= premature aging, cancer, inflammatory diseases

Chen et al. 2007

# ALTERAZIONI DELL'OROLOGIO BIOLOGICO: CRONODISTRUZIONE



# EFFETTI NEGATIVI DELLE ALTERAZIONI DEI RITMI CIRCADIANI: **CRONODISTRUZIONE**

- ❑ **DISTURBI DEL SONNO:** insonnia, sonnolenza diurna, s. del turnista, cali di energia, di concentrazione e attenzione, irritabilità, jet lag, ..
- ❑ **PROBLEMI METABOLICI:** modo in cui il corpo elabora il cibo e regola il peso corporeo, cose che possono sfociare nell'obesità e nel DMT2.
- ❑ **VARIAZIONE DELL'UMORE:** astenia diurna, irritabilità, rischio depressione e ansia, deterioramento cognitivo.
- ❑ **DISFUNZIONI ORMONALI:** cortisolo, testosterone e insulina: Fertilità crescita muscolare ecc.
- ❑ **IMPATTO SUL SISTEMA IMMUNITARIO:** maggiore rischio di infezioni e malattie autoimmuni. Più infezioni per chi lavora di notte.
- ❑ **EFFETTI SUL CUORE E SUI VASI SANGUIGNI:** regolazione della PA e FC. Maggior rischio di malattie CV. IMA più grave il mattino!
- ❑ **CANCRO:** da interruzione del ritmo circadiano.
- ❑ **INVECCHIAMENTO-AGING PRECOCE** telomeri.
- ❑ **SINTOMI VAGHI (MUS)** infiammazione cronica,



Le interruzioni circadiane croniche dovute a uno stile di vita irregolare, o al lavoro a turni, compromettono la salute e aumentano il rischio di diverse malattie croniche associate all'invecchiamento

*(Castanon-Cervantes et al., 2010; Maywood et al., 2006; Qian and Scheer, 2016; Scheer et al., 2009).*

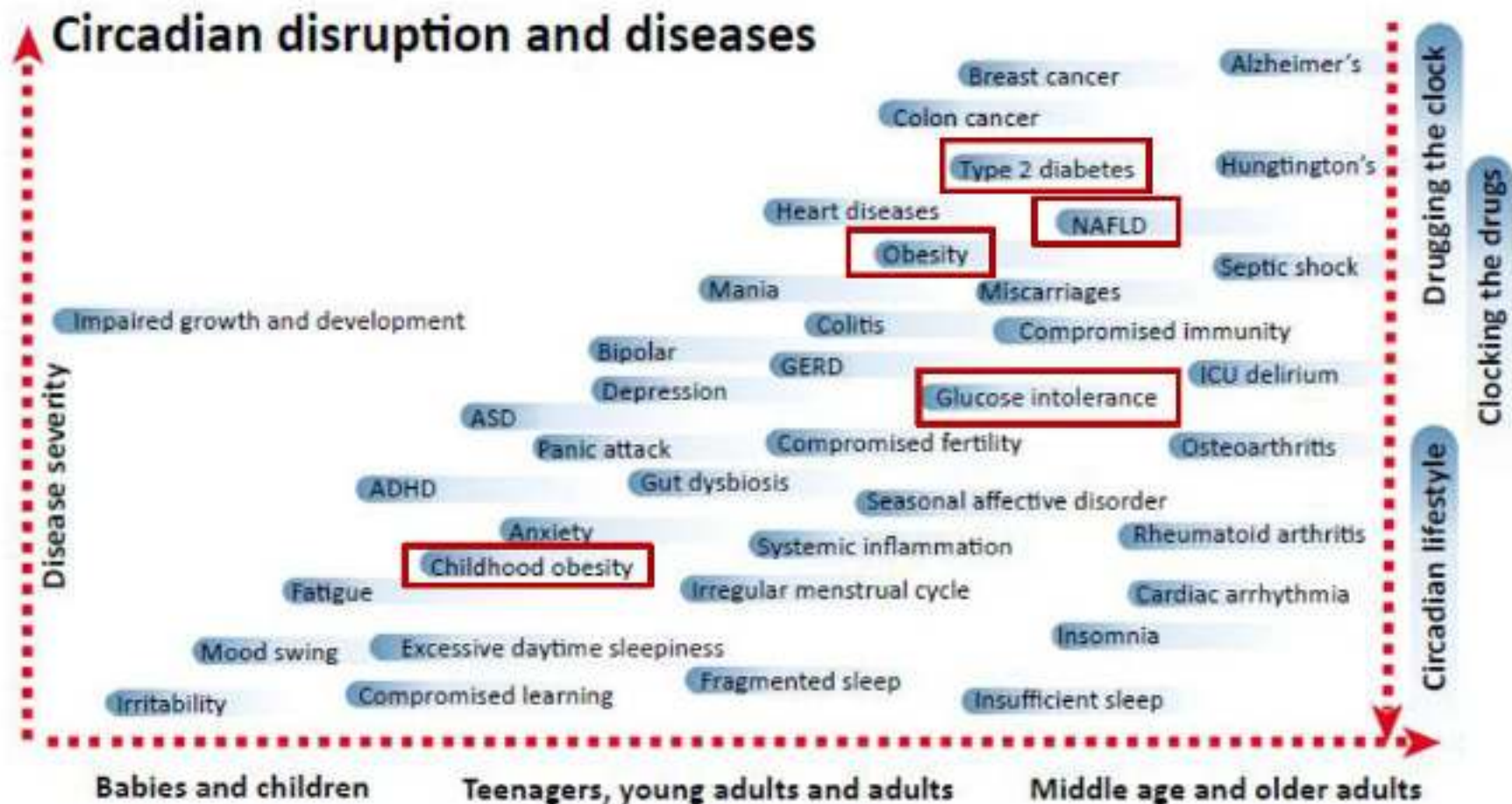
Al contrario, mantenere un ritmo di restrizione giornaliera definita, come nell'alimentazione a tempo limitato (*TRF*),

è in grado di prevenire, o attenuare, molte di queste malattie croniche

*(Chaix et al., 2014)*



# Circadian Rhythm Disruption and Diseases across Lifespan



# IL «JET LAG SOCIALE»: ECONOMIA H24

- E' l'estensione delle attività quotidiane nella notte, con conseguenti **discrepanze tra gli orologi sociali e biologici**. Porta al «**debito di sonno**».
- Disturbi **acuti**, come sonnolenza, mal di testa, irritabilità e disturbi **a lungo termine**, come danni cognitivi, disturbi neurologici, depressione e danni metabolici e maggiore mortalità.
- Oggi **nella «nostra società» non c'è tempo di rispettare il cronotipo individuale** e tutto è indirizzato al profitto e all'efficienza e non c'è più posto per il riposo, neppure dei bambini e degli adolescenti. Vincoli imposti dagli orologi sociali nei giorni lavorativi e non dal sonno di recupero, nei giorni in cui siamo liberi!!
- **«Nuovi ZEITGEBER»**: luce intensa delle abitazioni, degli uffici, dei locali notturni, schermi dei computer e dei telefonini-luce blu, la nutrizione come mangiare di notte, lavoro a turni notturni: alterano i ritmi circadiani:
  - **meno riparazione del DNA**
  - **nella notte.**



# JET LAG SOCIALE

- Ne vale la pena!?? Il buio serve!!! **Preserviamo il buio!!** La notte serve!!
- **Riusciamo a stare «screen-free», una ora prima di andare a letto?**
- Anche il «**Global Warming**», desincronizza la stagionalità climatica della durata del fotoperiodo e delle stagioni, delle migrazioni degli uccelli, dell'agricoltura e **influenza la nostra salute.**



**Esposizione notturna  
alla luce  
Light-At-Night (LAN)**



*Anti-Aging*

La dieta occidentale, ricca di proteine animali, grassi saturi e zuccheri semplici, caratterizzata da pasti abbondanti alla sera, è un potente zeitgeber, *negativo* del ritmo circadiano

Western Diet



■ Fat  
■ Protein  
■ Carbohydrates

- Fat → BMAL1, PPAR $\alpha$
- Cholesterol → ROR $\alpha$ , LXR $\alpha$ 
  - Oxysterol → ROR $\beta$
- Stearic acid → ROR $\beta$ , SIRT6
- Sugar → BMAL1

# JET-LAG e ORA LEGALE

- E' la **DESINCRONIZZAZIONE** dei ritmi biologici, dei viaggiatori che si spostano rapidamente tra più fusi orari e dei turnisti.
- Sintomi: insonnia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e di attenzione, irritabilità, nervosismo, fatica, malessere, scarso appetito e stipsi, disturbi gastroenterici e ricorso a farmaci tranquillanti.
- Il lavoro a turni incide sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, quindi sulla modulazione della **RISPOSTA IMMUNITARIA**, con aumento del rischio di sviluppare delle **neoplasie** e sulla produzione di melatonina, noradrenalina e serotonina, con conseguenti **disturbi psichici**, talora anche gravi.

I disturbi svaniranno quando il soggetto si acclimaterà al nuovo ambiente. E con l'uso della melatonina.

- **L'ORA LEGALE E' UN ALTRO FATTORE CAPACE DI ALTERARE NEGATIVAMENTE I RITMI BIOLOGICI.**

# SONNO E CERVELLO



- ❑ **Dormire è essenziale per la salute ed il corretto funzionamento del cervello**, tra cui la memoria e l'apprendimento e la plasticità neuronale: diciamo spesso: «**dormiamoci sopra**» e poi il mattino si trova la soluzione.
- ❑ Chi dorme bene, in genere ha un miglioramento dell'**umore**.
- ❑ Il **buon sonno contrasta l'invecchiamento precoce** (minore senescenza cellulare e perdita di massa muscolare e infiammazione) e **migliora il sistema immunitario** (memoria immunologica, facilita le guarigioni, citochine) e porta a **minore infiammaging**, che favorisce allergie, malattie autoimmuni e cancro. **Un italiano su 3 non dorme abbastanza! (meno di 6 ore a notte!)**
- ❑ La perdita di sonno vede un aumento di «obesità, di DM, di malattie CV».
- ❑ La «privazione di sonno» si associa pertanto ad uno **stato pro-infiammatorio** e ad alterazioni immunologiche!! **Chi non dorme bene è più infiammato!!** Rischio anche di deterioramento cerebrale e di patologie psichiatriche.
- ❑ +Atrofia cerebrale,...



# IL MANTENIMENTO DEI BIORITMI

- ❑ **Chi dorme poco invecchia precocemente!**
- ❑ Durante le ore notturne l'organismo attua, in misura maggiore i processi di detossificazione e di rigenerazione e rinnovamento cellulare, modulando la produzione stessa di svariate molecole ormonali.
- ❑ Di qui, l'importanza del mantenimento ottimale del ritmo/sonno veglia!
- ❑ **Rinforzare la qualità del sonno:** almeno tra le 6 e le 8 ore e andare a letto prima delle 24.00 e usare la **melatonina**, che è un vero e proprio ri-sincronizzatore dei ritmi circadiani metabolici e anche in grado di rendere il sonno più profondo e più soddisfacente!!
- ❑ Dormire bene fa vivere bene e a lungo e con buona qualità della vita!



# MAI DORMIRE MENO DI SETTE ORE E NON PIU' DI NOVE

- ❑ Per lunghi periodi, **aumenta il rischio di morte** del 29% e nelle persone che alternano notti di sonno insufficiente ed insonnia, del 32% .
- ❑ Più malattie CV, tumori e patologie degenerative!
- ❑ **Il sonno è un meccanismo biologico centrale per la salute!**
- ❑ Il sonno non è solo riposo: è un **processo biologico complesso** che coinvolge il SN, immunitario e CV.
- ❑ Quando dormiamo bene il cuore recupera: si attiva il s. parasimpatico, rallenta la PA e la FC.
- ❑ E' un **reset al cuore per rigenerarsi** e si da una tregua al sistema CV, che se non arriva, si genera uno stress permanente!



# DI QUANTO SONNO HO BISOGNO

età

Neonato  
fino a 2  
mesi



Da 3  
mesi a 1  
anno



Da 1 a 3  
anni



Da 3 a 5  
anni



Da 5 a  
12 anni



Da 12 a  
18 anni

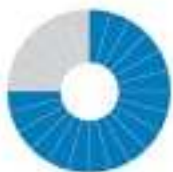


Adulti  
(18+  
anni)

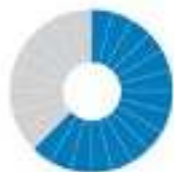


bisogno di sonno

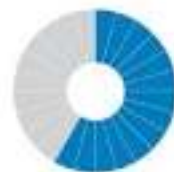
**12** hrs  
|  
**18** hrs



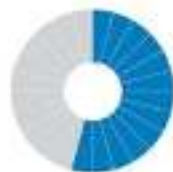
**14** hrs  
|  
**15** hrs



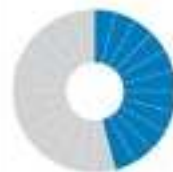
**12** hrs  
|  
**14** hrs



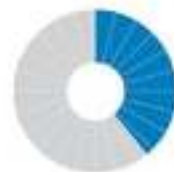
**11** hrs  
|  
**13** hrs



**10** hrs  
|  
**11** hrs



**8.5** hrs  
|  
**9.25** hrs



**7** hrs  
|  
**9** hrs



Il sonno è per l'uomo ciò  
che la carica è per  
l'orologio

(Arthur Schopenhauer)

# LA PRIVAZIONE DI SONNO E DISTURBI CRONICI COME INSONNIA, APNEE NOTTURNE E RISVEGLI FREQUENTI

- Alterano il ritmo circadiano, aumentano la produzione di cortisolo e catecolamine, favoriscono IR e l'infiammazione cronica di basso grado. **L'INSONNIA** causa danni all'endotelio delle arterie e altera il controllo notturno della PA (deep e non deep).
- **L'APNEA OSTRUTTIVA** con l'interruzione temporanea del respiro comporta riduzione di O<sub>2</sub> nel sangue e iper PA, aritmie, coronaropatie e insufficienza cardiaca, per attivazione del SN simpatico, con condizione cronica di stress e di allerta. Si associano alterazione del ritmo circadiano del cortisolo, ipersecrezione di catecolamine, IR, nei maschi calo del testosterone e della libido e sviluppo di infiammazione (INFLAMMAGING), che danneggia ulteriormente il sistema vascolare arterioso e le cellule miocardiche, aumentando il rischio di malattie CV e di eventi acuti.



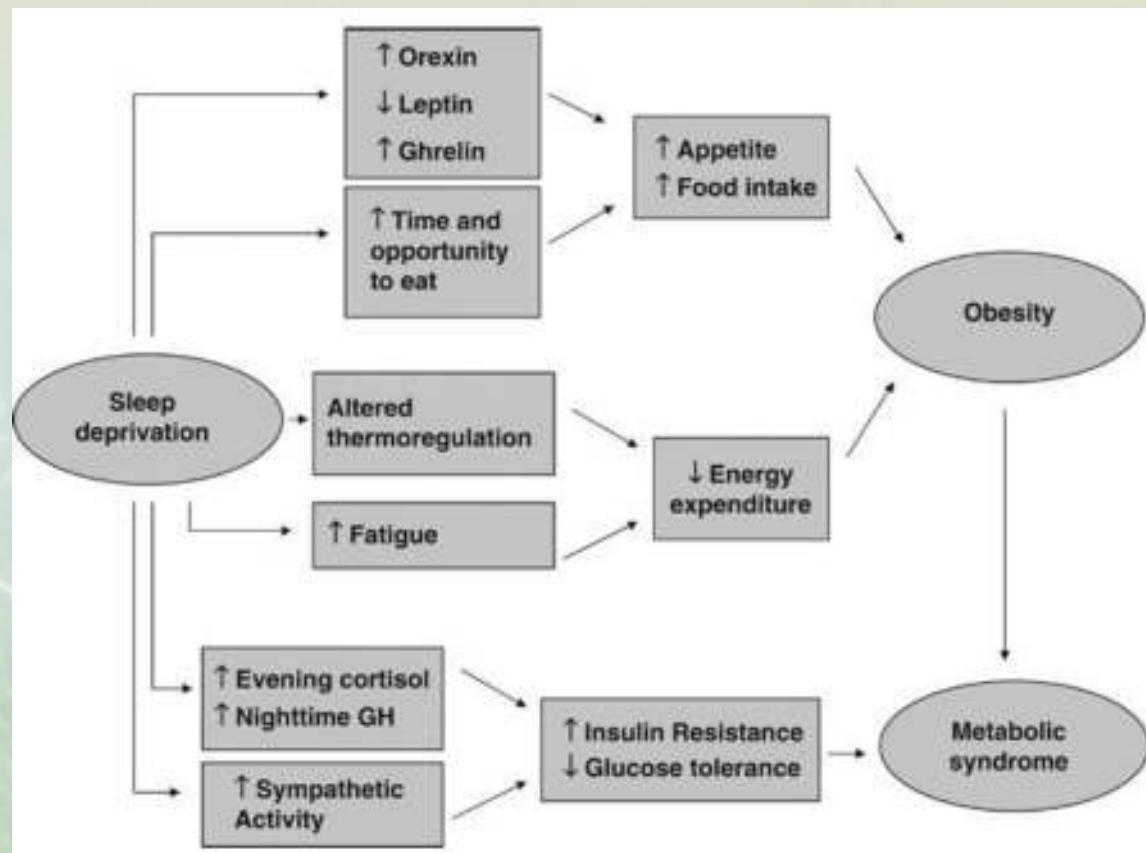
# DEFICIT DI SONNO E METABOLISMO E PESO

- Dormire poco altera gli ormoni che regolano FAME e SAZIETA': la **grelina** aumenta stimolando l'appetito, mentre la **leptina** e il **peptide YY**, che segnalano la sazietà, diminuiscono.
- Risultato è che si mangia di più e ci si sente meno sazi.
- Il **SONNO FRAMMENTATO** favorisce il sovrappeso, DM, iper PA e disturbi cardiaci. Privazione e frammentazione del sonno = meno MLT e più cortisolo = SM
- E l'obesità aumenta il rischio di **APNEE OSTRUTTIVE**, come un circolo vizioso: palpitazioni, risvegli frequenti, russamento, sonnolenza diurna e PA alta, resistente ai farmaci, che sono segnali da non ignorare.
- In questi casi è necessario praticare la **POLISONNOGRAFIA NOTTURNA**, ECG, monitoraggio PA ed esami endocrinologico-metabolici-internistici, pneumologici e di otorinolaringoiatria!!
- Le terapie sono diverse e personalizzate: correzioni ORL, metaboliche, calo ponderale, farmaci –tirzepatide, CPAP, MAD, ma anche la **MELATONINA**: abbassa la PA, quando si verificano le puntate ipertensive legate alle apnee.

**SLEEP DEPRIVATION:** La incapacità di dormire 🛌, è sotto diagnosticata e sottotrattata, con un grande prezzo per i nostri pazienti, che spesso lottano in silenzio.

**SOLO RELATIVAMENTE DI RECENTE IL SONNO HA ACQUISITO LA DIGNITA' DI IMPORTANTE FATTORE DI RICHIO IN MEDICINA!**

100% di mortalità a 6 mesi dalla completa perdita della capacità di dormire.  
Il sonno è **un elemento non negoziabile della vita umana**, insieme all'aria, all'acqua e al cibo.



# INTEGRARE LA DIMENSIONE TEMPORALE E ORMONALE ALLA DIETA MEDITERRANEA

- Le **ALLODOLE**: maggiore aderenza la dieta mediterranea con colazione ricca, pranzo sostanzioso e ceta leggera e proteica.
- I **GUFU**: spesso saltano la colazione e consumano cibi densi di E a tarda notte e corrono rischi metabolici più elevati.
- La nuova piramide alimentare aiuta a riallinearsi gradualmente, concentrando il carico calorico nelle or di luce per contrastare il cosiddetto «social jetlag» metabolico.
- Per il resto si conferma l'attività fisica, specie alla luce del sole, il sonno di qualità, la convivialità e il rispetto delle biodiversità stagionali.



# NUOVA PIRAMIDE ALIMENTARE BASATA SUI RITMI BIOLOGICI E CRONOTIPI

- Sincronizzare l'assunzione di cibo con l'orologio biologico interno.
- Il metabolismo non è statico ed è regolato dai pace-maker centrali, che influenzano la secrezione ormonale (insulina, cortisolo, melatonina, leptina e grelina) e l'omeostasi metabolica (appetito, dispendio di E e sonno).
- Non più **QUANTO**, e **COSA**, ma anche **QUANDO** si mangia!!!!
- Consumare lo stesso cibo in orari differenti produce effetti metabolici diversi, influenzando il rischio di obesità, DMT2 e disfunzioni endocrine.
- Il **SOLE**: dalle 07 alle 15 si ha la massima sensibilità insulinica, momento ottimale per il consumo dei carboidrati complessi.
- La **LUNA**: dalle 15 alle 20 calo della tolleranza glucidica, preferire le proteine magre, con calo dei picchi glicemici e accumulo di grasso. Preferire anche alimenti amici del sonno come noci, semi e latticini ricchi di triptofano e melatonina.
- L'olio EVO va ben mattino e sera e riduce il rischio CV.

# COME MIGLIORARE IL PROPRIO RITMO: CONTROMISURE ALLA DESINCRONIZZAZIONE

- ❑ **TIMING** dei pasti o «**CRONO-DIETA**», cioè la migliore scelta dei cibi e la loro **distribuzione oraria**, dei pasti, nella giornata, per un minore impatto possibile sulle risposte ormonali e metaboliche. **Non solo calorie!!**
- ❑ Mantenere una **routine quotidiana regolare**: orario dei pasti e del dormire.
- ❑ Il disordine e l'irregolarità compromettono il nostro organismo.
- ❑ **Alimentazione e attività fisica**: no abuso di alcool (particolarmente distruttivo sui ritmi molecolari) o di bevande stimolanti la sera e dieta equilibrata con molta frutta e verdura di stagione. Svolgere regolare esercizio fisico, magari nel pomeriggio. Carboidrati meglio il mattino e proteine più efficaci la sera.



# LA CRONONUTRIZIONE E' L'APPLICAZIONE DELLA CRONOBIOLOGIA

## ALL'ALIMENTAZIONE: legame nutrizione e tempo

- ❑ **Aggiustare l'orario dei pasti!! «Colazione da re, pranzo da principe e cena da povero».** Ebbene una cena leggera, dopo altri 2 pasti regolari nelle prime ore della giornata, è alleata della salute!!
- ❑ **L'IMPATTO DELLA ALIMENTAZIONE E' DIVERSO A SECONDA DEL MOMENTO DELLA GIORNATA:** il nostro organismo metabolizza, digerisce e assorbe i nutrienti in vario modo nelle ore, perché i vari processi di gestione sono regolati da una serie di orologi biologici.
- ❑ **Ci procuriamo il cibo e nutriamo nelle ore diurne! Di sera si metabolizza più lentamente al contrario del mattino, ove si ha bisogno di più «carburante». IR-DMT2-SM.**
- ❑ **Nutrirsi di giorno e non ritardare troppo la cena!! Non saltare la colazione o farla male, fare un pasto bilanciato a pranzo e leggero la sera e mai tardi!**



# ANALOGIA TRA CRONO DIETA E DIGIUNO CIRCADIANO-INTERMITTENTE

- L'uomo «ancestralmente» è un **animale diurno!**
- Ora è **dimostrato** che **restringere la finestra temporale dedicata alla alimentazione riduce il rischio di malattie e produce benefici**: glicemia, PA, migliore sonno, minore incidenza di K e malattie neurovegetative: come nel «**digiuno intermittente**», con **RC** e meno infiammazione, attiva la autofagia, stimola l'attività dei mitocondri, modifica il tessuto adiposo, ecc. (**ormesi e rigenerazione cellulare, calo inflammaging**).
- La **privazione di cibo prolungata alla notte, favorisce la sincronizzazione del master clock, regolato dalla luce, con gli orologi periferici sensibili ai nutrienti e con il microbiota! (19-11 o 16-08 x 4:3)**
- Programmazione dei tempi di sonno, attività fisica, alimentazione (**crono-alimentazione-time restricted eating- W. Longo -12 ore**)



# DIGIUNO INTERMITTENTE, inteso come «time-restricted eating»

- ❑ La **vita moderna con l'uso della luce artificiale** permette agli esseri umani di essere sempre attivi, di giorno e di notte e comporta la distruzione dei normali cicli di attività e di riposo e causa anche la distruzione del ciclo naturale di nutrizione e di digiuno.
- ❑ L'assenza di naturali periodi di digiuno è poi direttamente legata ad alterazioni metaboliche tipiche dell'invecchiamento e riduce la durata della vita.
- ❑ **12 ore senza cibo, invece migliora lo stato di salute generale, rallenta l'invecchiamento e apporta benefici su tutti i parametri di salute-PA, glicemia, peso, livelli di cortisolo, aumento libido, calo infiammazione.**
- ❑ Mangiare tardi la sera o durante la notte fa saltare gli orologi circadiani e lo stesso invecchiamento è associato ad alterazioni dei cicli circadiani!!
- ❑ **I difetti dei ritmi circadiani stanno diventando un problema sempre più diffuso tra gli esseri umani!!**



# MANGIARE SEGUENDO I RITMI CIRCADIANI PER PREVENIRE IL CANCRO

- ❑ Un **disallineamento** tra cronotipo, ritmi circadiani e abitudini alimentari, può compromettere i meccanismi di protezione del DNA, aumentando il rischio di cancro.
- ❑ Il **ciclo cellulare** prevede la replicazione secondo l'orologio biologico interno e nei momenti di riposo dell'organismo, per minimizzare il rischio di errori, mutazioni e sviluppo di patologie, come i tumori.
- ❑ Il tempo dedicato alla alimentazione dovrebbe coincidere con le ore di luce e una lunga finestra di riposo, per meglio regolare i processi biologici ritmici.
- ❑ Il **«disallineamento e la cronodistruzione»**, portano a funzionamenti cellulari più scadenti di tutti i meccanismi di protezione a livello di replicazione del DNA, da cui potrebbero scaturire le patologie neoplastiche (assieme ad altre disregolazioni, come del metabolismo e del microbiota).
- ❑ **Cellule che non vanno in apoptosi o cellule che si immortalizzano e che l'organismo non riesce ad eliminare e poi diventano neoplastiche.**
- ❑ **Il cronotipo mattutino sembra avere un minore rischio di cancro, rispetto al serotino!**

# INSONNIA CRONICA

*«Quando parliamo di insonnia non ci riferiamo solo alla mancanza di sonno, ma a una malattia che ha un impatto molto importante anche sulla salute mentale e fisica dei pazienti. L'insonnia cronica aumenta il rischio di sviluppare disturbi tra cui depressione, ansia, abuso di alcol, rischio suicidario, demenza e ictus, malattie cardiovascolari e disturbi metabolici come obesità e diabete». Prof. Luigi Ferini-Strambi San Raffele MI.*

**Un costo invisibile per welfare, produttività e sicurezza: 14 mld /annui.**

*«La diagnosi precoce è fondamentale, ma oggi ancora pochi pazienti la ricevono. Serve un cambio di passo nella consapevolezza clinica e nell'accesso alle cure, perché la malattia ha ripercussioni importanti sulla vita lavorativa. Il 24% dei pazienti ha perso il posto di lavoro a causa dell'insonnia. Il 22% ha avuto un incidente negli ultimi 12 mesi, e nel 38% dei casi è stato necessario un intervento medico».*

**Sono numeri che descrivono una patologia trasversale, che attraversa clinica, economia, sicurezza stradale, welfare e produttività. VA DIAGNOSTICATA!!!!**

# POCO SONNO E TROPPI SOCIAL: IL CERVELLO DEI RAGAZZI E' COMPROMESSO

Il 92% dei giovani usa lo smartphone prima di dormire

- ❑ Inversione del ritmo sonno-veglia dovuta alla **iperconnessione**, cioè troppo tempo trascorso sui social media, anche stando a letto, **compromette la qualità del sonno e lo sviluppo del cervello, negli adolescenti.**
- ❑ **Luce blu serale: luminosità 50 volte superiore a quella della luna piena!**
- ❑ Risultato sono connessioni cerebrali più deboli e volumi cerebrali ridotti, specie nell'ippocampo e peggiori prestazioni cognitive, che rimangono costanti per anni = disturbi psichici cronici ad esordio adolescenziale: ansia, depressione, isolamento e peggioramento della qualità del sonno!
- ❑ **Limitarne l'uso serale e dormire più a lungo!! E riprendere anche uno stile di vita sano e promuovere attività alternative come sport, lettura o momenti di condivisione familiare.**



# CRONO-FARMACOLOGIA, modulare l'ora di somministrazione!! Le terapie funzionano meglio se adattate ai ritmi del paziente

- **CRNOTERAPIA:** disciplina che studia l'effetto del cambiamento dell'orario di somministrazione di alcuni chemioterapici, a seconda dei ritmi circadiani, delle funzioni biologiche e dell'impatto sulla fisiologia: potenziamento dell'effetto e riduzione della tossicità= **orario + favorevole!!**
- **Dispensazione dei farmaci:** secondo il cronotipo e la farmacocinetica!! Meglio assumere farmaci per la PA, ASA la sera, gli interventi chirurgici di sera danno esiti migliori rispetto a quelle del mattino, la tollerabilità ai chemioterapici contro il cancro è diversa nei vari momenti della giornata, meglio la immunoterapia il mattino con linfociti più attivi, le statine di sera, i diuretici, i vaccini e il cortisone meglio somministrarli il mattino, ...



# CRONOMICINA E CRONOPATOLOGIE: IMA, FA, ARITMIE FATALI, SCOMPENSO, DISSECAZIONE AORTICA

- ❑ **Più gravi il mattino!!** E più frequenti prime ore della giornata!! E a prognosi peggiore, rispetto ad altri momenti, come il pomeriggio (Nature 2024=da interazione negativa di proteine dei geni BMAL e HIF2A, all'ischemia).
- ❑ Reflusso GE e complicanze di ulcere peptica, cefalea a grappolo, asma, attacco di gotta e coliche biliari e renali si appalesano **di più di notte**.
- ❑ Anche il consumo di sostanze stupefacenti seguono un ritmo circadiano.
- ❑ Allora terapie basate anche su ritmi circadiani e mirate su quelle proteine, potrebbero aprire nuove strade di cure. (Borghini-BO)
- ❑ **Le terapie basate sui ritmi circadiani cancellano il senso di causalità oraria delle malattie, soprattutto CV.**



# REGOLE ED ARMONIA DEI RITMI CIRCADIANI, CONTRO LA «DESINCRONIZZAZIONE»

- **Dormire 7-8 ore per notte:** andare a dormire all'incirca alla stessa ora per regolarizzare i ritmi e non lavorare fino a tardi e ritagliarsi la sera un paio di ore per rilassarsi lontani da luce blu, dello schermo del telefonino.
- **Ritardare la colazione di circa 1 ora dopo il risveglio:** dare tempo all'organismo di attivarsi con gli ormoni diurni: migliore digestione e controllo della glicemia. Nell'attesa esporsi al sole o all'aria aperta, per rafforzare i ritmi circadiani, per almeno 30'.
- **Mangiare entro un tempo limitato e mai oltre le 12 ore al giorno.**
- **Abbuffarsi a tarda serata dopo le 20.00 è sbagliatissimo!**
- Fare esercizio fisico tutti i giorni, meglio il pomeriggio (sincronizza il ritmo).
- Ma deve cambiare anche la società sui danni delle alterazioni dei ritmi circadiani: **l'efficienza non si ottiene con il logorio di studenti e lavoratori e la qualità delle nostre prestazioni dipende dal tempo che dedichiamo al riposo e non da quelle trascorse in ufficio o sui libri.**
- **CONCEDIAMOCI IL TEMPO DI CUI BISOGNIAMO!!**

# RISINCRONIZZARSI!

- - **Abolire l'ora legale:** quando spostiamo l'orologio avanti di un'ora, forziamo l'organismo ad adattarsi a una nuova routine che NON corrisponde al naturale cambiamento stagionale, a cui il corpo sa adeguarsi gradualmente seguendo la luce del sole.
- - **Ritardare l'ingresso a scuola** di 2 ore: gli adolescenti diventano più efficienti dopo le 9-10. Esperimenti in USA lo confermano: dovrebbero dormire una ora di più il mattino. Possiamo immaginare scuole ed università che potrebbero offrire lezioni in fasce orarie diversificate, così che gli studenti possano scegliere gli orari più adatti a loro?
- - **Esporsi alla luce del sole del primo mattino, all'aperto.**



# CRONO-TERAPIA: OBIETTIVI FUTURI, COME USCIRE DA UN JET LAG PERMANENTE

- Oggi occorre un **approccio integrato** dal punto di vista circadiano, per la cura e la **prevenzione delle patologie, da desincronizzazione: modifiche programmate dell'alternanza sonno-veglia, dell'esercizio fisico e dei pasti, somministrazione controllata di luce, naturale o da speciali lampade, e di melatonina. Trattare i disordini del ritmo circadiano!!!**
- La sua **conoscenza**, permette di sviluppare trattamenti sempre più personalizzati ed ottimizzare le strategie terapeutiche! Soprattutto di intervento sullo stile di vita. **Rafforzare la ritmicità circadiana endogena**
- **Identificare precocemente i disturbi del cronotipo**, prima che si instauri un danno d'organo, attraverso una attenta anamnesi alimentare e fisiologica, per poter intervenire precocemente sullo stile di vita e poter prevenire potenziali ricadute metaboliche e psicologiche nell'individuo.



# FOTOTERAPIA: riallineare il ritmo

- **È una tecnica che utilizza la luce per regolare il ritmo circadiano del corpo.** Funziona **esponendo il corpo a una luce intensa e specifica**, solitamente al mattino, per segnalare al cervello che è ora di essere svegli e attivi.
- Questo può aiutare a regolare il ritmo circadiano e migliorare la qualità del sonno. Esistono **diverse tipologie di fototerapia**, tra cui:
  1. Luce bianca intensa
  2. Luce blu (che imita la luce naturale del mattino)
  3. Luce a basso livello di intensità per la sera
- (per segnalare al cervello che è ora di dormire)
- **È importante notare che dovrebbe essere utilizzata sotto la guida di un professionista sanitario**, poiché può avere effetti collaterali se non utilizzata correttamente.



# IL TEMPO DEL CORPO e RISCOPRIRE IL TEMPO DEL RIPOSO

- **E' un tempo intimo, esistenziale!** E' il tempo del nostro corpo che vibra in sintonia con il pianeta.
- Il **sonno**, la **temperatura corporea**, la **fame**, le **difese immunitarie** ecc., hanno una cadenza segnata dal più antico e meraviglioso orologio del mondo: **«l'alternanza di luce e buio»**.
- Il sole, con le sue **albe** e i suoi **tramonti**, ha sempre dettato il ritmo della vita sulla Terra e quel ritmo vitale si è tramandato da vivente a vivente fino a noi.
- **Riuscire a vivere assecondando il nostro tempo, sincronizzando i ritmi circadiani che risuonano dentro di noi, è fondamentale per ritrovare benessere, equilibrio e rallentare l'invecchiamento.**
- E' importante che **entrino nelle nostre vite**, il concetto di **tempo biologico e ritmo circadiano**, e che ci aiutino a riorganizzare le giornate in modo da concedere al nostro corpo il tempo di cui ha bisogno.
- Critichiamo i modelli imposti dalla **società «iperproduttiva»**.
- **E' NECESSARIO e AIUTA A FARE PREVENZIONE!**
- **La conoscenza di questo ci rende liberi di scegliere il meglio per noi!**

# MODELLO PER LA POPOLAZIONE GENERALE

- Il ripristino dei ritmi degli orologi circadiani, attraverso la luce, l'alimentazione, lo stile di vita, **apre un nuovo target nelle medicina della longevità** e giustifica ulteriori studi sull'interazione tra diete, geni CLOCKs e l'invecchiamento di successo, qual è quello dei nostri centenari.



# ORMONI IN MEDICINA

**Iperlipidemia:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, Estrogeni (donna), testosterone (uomo)

**Arteriopatie:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, estrogeni (donna), testosterone

**Insufficienza cardiaca:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, estrogeni (donna), testosterone (uomo)

**IMA e insuff.coronarica:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, estrogeni (donne), estrogeni (eccesso nell'uomo), testosterone

**Obesità:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, estrogeni?, testosterone, Progesterone?

**Osteoporosi:** GH, melatonina, DHEA, estrogeni (donna), testosterone

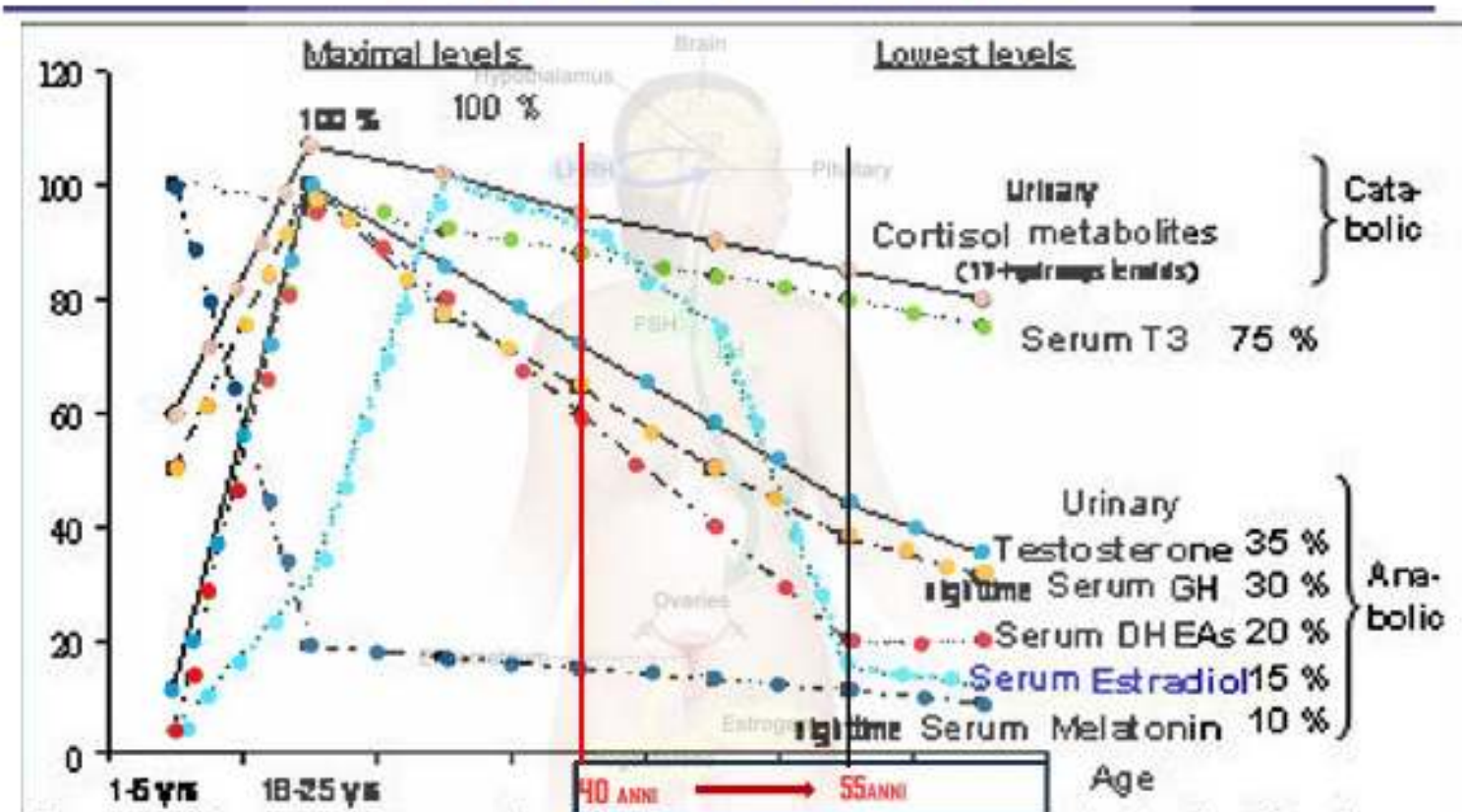
**Depressione:** GH, melatonina, ormoni tiroidei, DHEA, estrogeni (donna), testosterone

**Ansietà:** GH, melatonina, cortisolo, DHEA, progesterone, testosterone

**Demenze:** GH?, melatonina?, ormoni tiroidei?, pregnenolone, eccessi di cortisolo, DHEA?, estrogeni, testosterone?

# ORMONI E MEDICINA PREDITTIVA- PREVENTIVA

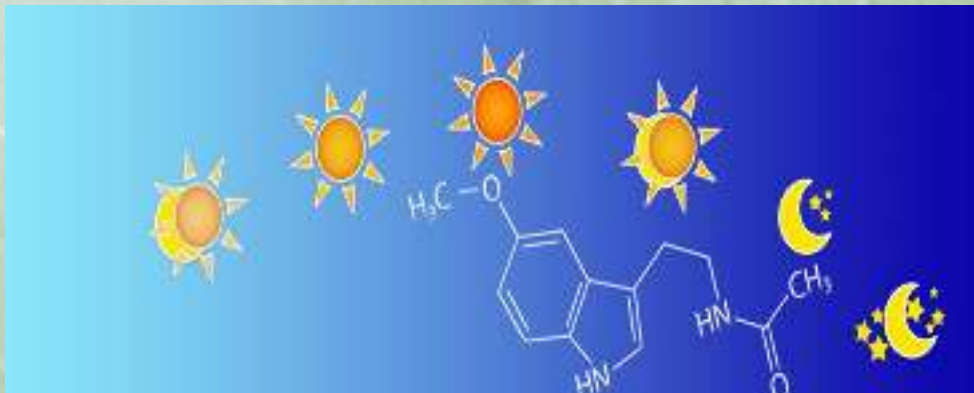
## Endocrino-senescenza:



**Figure 1:** Schematic representation of the decline of hormone (metabolite) levels with aging. The much sharper decline in the levels of anabolic hormones compared to that of cortisol (metabolites) and other catabolic hormones, may accelerate senescence.

# MELATONINA: SEGNA LA ASSENZA DI LUCE e SEGNA AL CORPO IL BISOGNO DI DORMIRE

- E' SECRETA DALLA GHIANDOLA PINEALE o EPIFISI
- Scoperta nel 1958, è uno degli ormoni proteici più interessanti di cui si è occupata la fisiopatologia negli ultimi decenni. La sintesi e il rilascio della melatonina, è soggetta a un «**andamento ritmico**».
- La produzione di melatonina è regolata dal SCN dell'ipotalamo, che riceve informazioni dalla retina, sul ciclo luce-buio.
- **E' attivata dal buio e soppressa dalla luce!**
- La funzione primaria della melatonina è di «**dare il tempo**» al nostro **orologio biologico e facilitare il sonno**, nelle ore notturne.
- Dice alle nostre cellule «**è notte!!**»



## IL «TERZO OCCHIO»

- ❑ **La pineale è una ghiandola dominante**, che soprassiede alle operazioni di tutte le altre ghiandole e, pertanto, influenza tutto l'organismo.
- ❑ La pineale «vede» servendosi degli occhi: retina, n. ottico, nucleo sovrachiasmatico, ipotalamo ed epifisi.
- ❑ La quantità di luce che viene inviata nella pineale attraverso gli occhi determina la secrezione di melatonina. La secrezione di melatonina varia con la stagione e la lunghezza del giorno.
- ❑ **Ci fa vivere in armonia con l'ambiente! Funzione antica, ancestrale.**



# GHIANDOLA PINEALE E MELATONINA



- È il nostro tramite o orologio biologico, che **ci adatta all'ambiente mutevole ove viviamo** (giorno, notte, temperatura, umidità, stagioni, stress ..)
- La melatonina si colloca in epoche remote **all'origine della vita**, quando la luce e l'oscurità crearono «l'orologio della vita», in una dimensione di grande mistero e di fascino.
- **La melatonina modula la vita e la rende possibile nella nostra biosfera.**
- La melatonina è **essenziale alla vita** e alla **relazione con l'ambiente**
- La **sera** suscita la voglia di sbadigliare, di coricarsi e dormire, attenua la tensione e distende i muscoli, fa calare la PA e fluidifica il sangue.
- La **mattina** aiuta il buon risveglio.
- **Il ritmo circadiano caratterizzante la produzione della MLT, spiega la sua «influenza sull'attività cronobiologica dell'organismo», compresi i ritmi endocrini e non endocrini.**

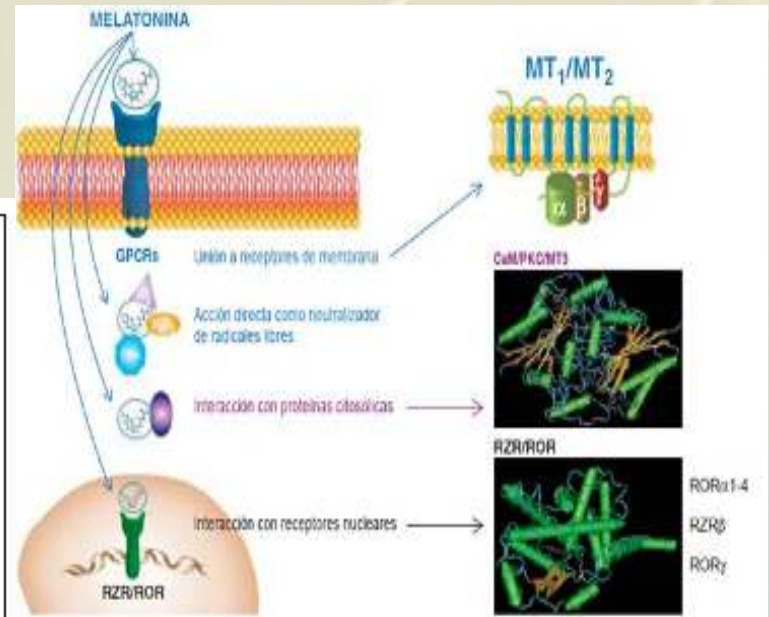
# SISTEMA INDOLAMINICO E BIOSINTESI DELLA MELATONINA

- La sintesi avviene a partire dal **TRIPTOFANO** (AA essenziale), **5OHTPF**, **SEROTONINA**, **MELATONINA** (N-acetyl-5-metoxitriptamina): + gruppo acetile e metile, con molti potenziali bioenergetici.
- E' una molecola idrofila e lipofila, ed ha recettori ovunque, nel SNC dell'uomo: n. sovrasiasmatico, ipotalamo, cervelletto (rilassamento del sonno e calo tono muscolare), corteccia cerebrale.
- La biosintesi di MLT è stata rilevata anche in diversi tessuti extrapineali: SNC, retina, coclea, cute, intestino, fegato, reni, tiroide, pancreas, cellule immunitarie, e si reperta in tutti i liquidi biologici come liquor, latte
- materno, ecc. ...

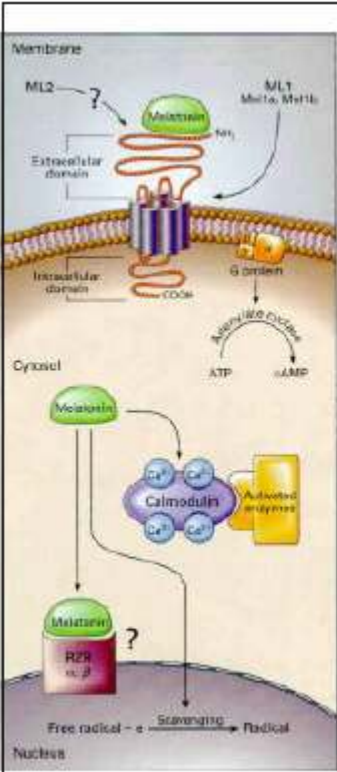




# LA MELATONINA AGISCE SU 3 RECETTORI



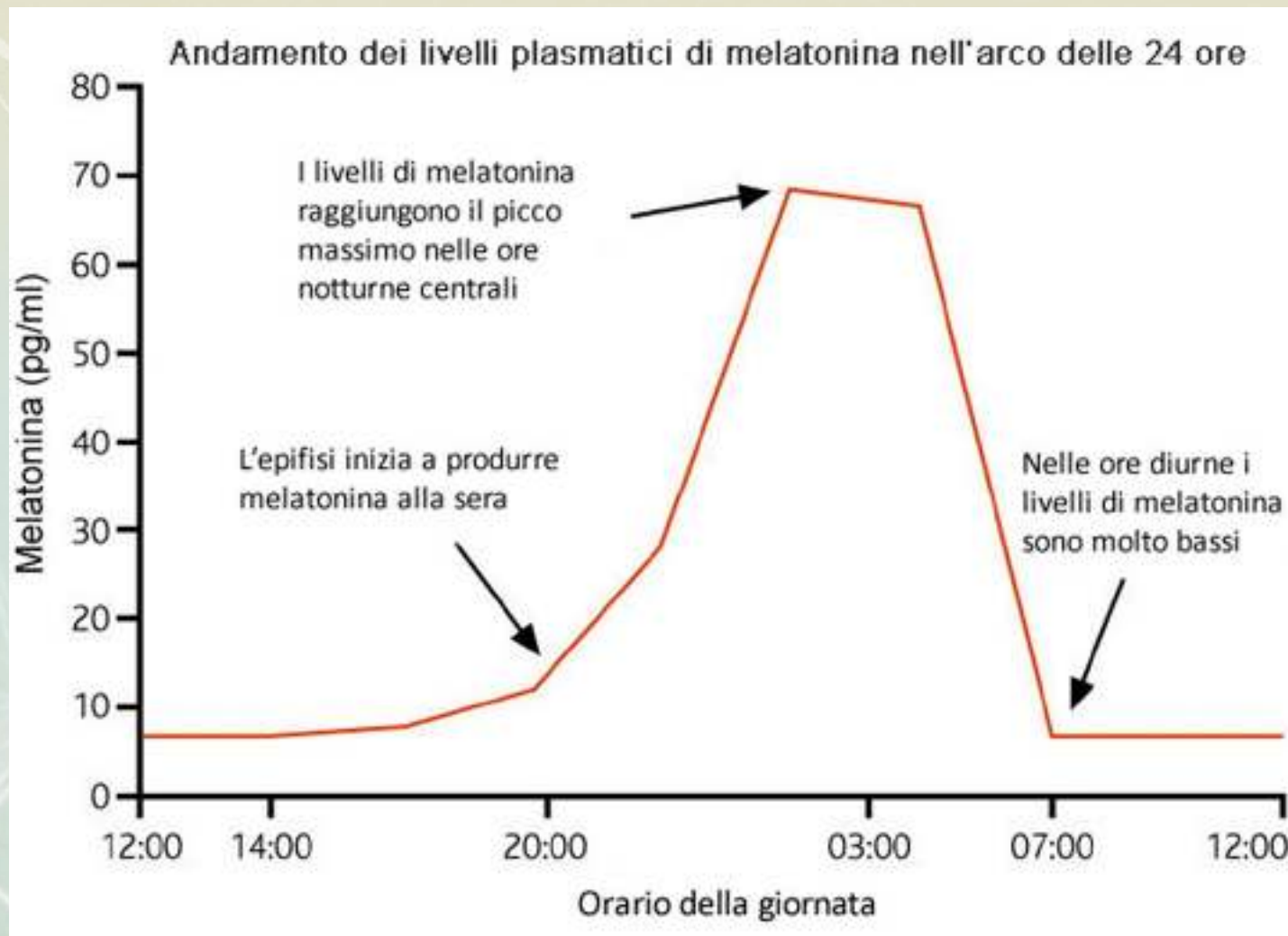
Suggested Sites and Mechanisms of Action of Melatonin at the Cellular Level. Two membrane-bound melatonin receptors have been identified: **ML1** (a high-affinity receptor) and **ML2** (a low-affinity receptor). ML1 has two subtypes, designated Mel1a and Mel1b. By binding to its membrane-bound receptors, melatonin changes the conformation of the (alpha) subunit of specific intracellular G proteins, which then bind to adenylylase and activate it. Cytosolic and nuclear binding sites have also been described. On binding to cytosolic calmodulin, melatonin may directly affect calcium signaling by interacting with target enzymes, such as adenylylase and phosphodiesterase, and structural proteins. The nuclear binding sites are retinoid Z receptors (RZR) (alpha) and (beta). Melatonin scavenges oxygen-centered free radicals, especially the highly toxic hydroxyl radical, and neutralizes them by a single electron transfer (e), which results in detoxified radicals. The hormone may therefore protect macromolecules, particularly DNA, from oxidative damage. The question marks indicate mechanisms of action that have not been proved. cAMP denotes cyclic AMP.



Melatonin Receptors: types, distribution and Pharmacology

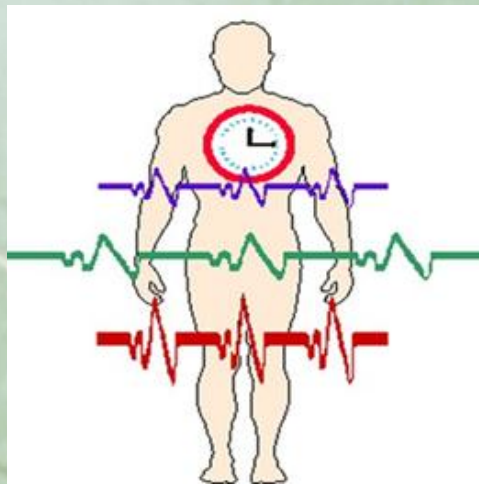
Receptor (Previous Name)	MT <sub>1</sub> (ML <sub>1a</sub> , ML <sub>1b</sub> )	MT <sub>2</sub> (ML <sub>2a</sub> , ML <sub>2b</sub> )	MT <sub>3</sub> (ML <sub>3</sub> )
Transduction Mechanism	Adenylylase (G)	Adenylylase (G)	PI turnover (G <sub>v</sub> /G <sub>12</sub> )
Location	SCN, pars tuberalis, hypothalamus, kidney	Retina, hippocampus	Hamster/mouse brain, kidney, testes
Selective Agonists	None reported	-	None reported
Selective Antagonists	None reported	EW 57 (1231) 4-P-PPOT (1034) Lurasidol (2877) (19-fold selective)	None reported
Non-selective Ligands	6-Chloromelatonin (0443) (agonist) 2-Iodomelatonin (0731) (agonist)	6-Chloromelatonin (0443) (agonist) 2-Iodomelatonin (0731) (agonist)	6-Chloromelatonin (0443) (agonist) 2-Iodomelatonin (0731) (agonist) Prazosin (0233) (antagonist)

# RITMO CIRCADIANO DELLA PRODUZIONE DI MELATONINA



# MELATONINA

- E' un «ormone» fondamentale per il «riposo, la sincronizzazione interna del sistema circadiano regolando gli oscillatori e la rigenerazione del nostro organismo». **La produzione giornaliera è stimata in 30-100 mcg.**
- **Non può essere definita un vero ormone:** non ha effetti di sovradosaggio, non ha realising factors, la somministrazione prolungata non induce atrofia della ghiandola-non ha feedback, non viene accumulata, ma secreta subito dopo la sintesi.
- **E' una sostanza bio-umorale regolatoria dalle molteplici funzioni e una sorte di «mediatore chimico universale del mondo biologico».**



# MELATONINA: DOSAGGI

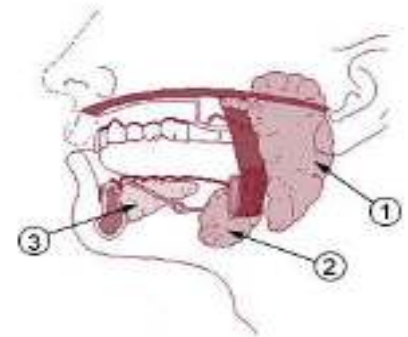
- ❑ **Non esiste un valore normale della melatonina, ma conta la relazione tra i livelli diurni e notturni: rapporto 1:5 o 1:10 è ottimale. Tipo 100:10.000 nei bambini o 10:100 negli adulti sani.**

Pratico è il **test salivare!** 6 pg/ml (v.n.:siero 130 pg/ml, saliva 6pg/ml)

- ❑ Nel 2010 Bagcim e collaboratori, si sono concentrati sui livelli di melatonina **nella saliva** e stabilirono che tale dosaggio "riflette in qualsiasi momento del giorno il dosaggio riscontrabile nel siero. Nel 2008 una rassegna (*review*) dei migliori articoli scientifici ha descritto il test della melatonina sulla saliva come un "metodo pratico e affidabile utilizzabile, sia in trial clinici, che di ricerca".

- ❑ **O 6-sulfatoxymelatonine in urine 24h.**

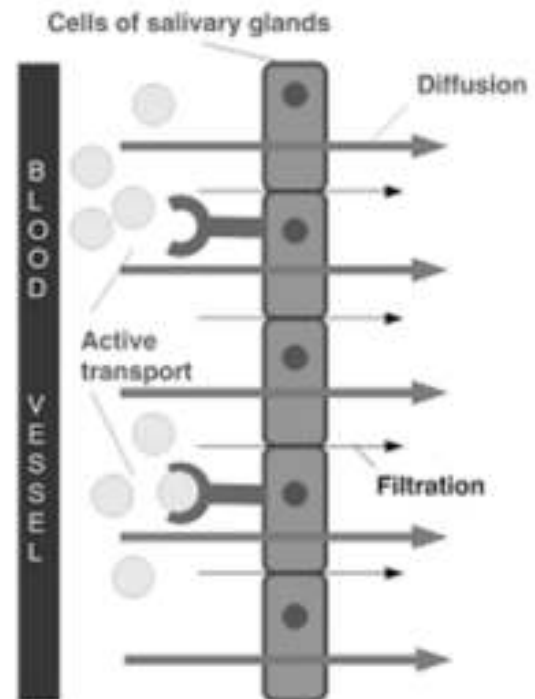
50 microg/24h (siero 20-130 pg/ml)



## DOSAGGI DEGLI ORMONI IN SALIVA

Innumerevoli studi hanno dimostrato che le concentrazioni ormonali salivari corrispondono abbastanza fedelmente a quelle degli ormoni "liberi" del siero.

- In saliva si rileva, a differenza del sangue solo l'ormone libero e quindi quello biologicamente attivo;
- Per quanto detto sopra il dosaggio in saliva permette di valutare anche i micro disturbi ormonali a differenza del dosaggio su sangue che è in grado di valutare solo i macro disturbi;
- Il prelievo non è assolutamente invasivo e permette di effettuare campionamenti multipli nella giornata;
- Il campione salivare è molto più stabile del sangue tanto è vero che può viaggiare a temperatura ambiente.



# TEST SALIVARE MELATONINA: quando e come farlo

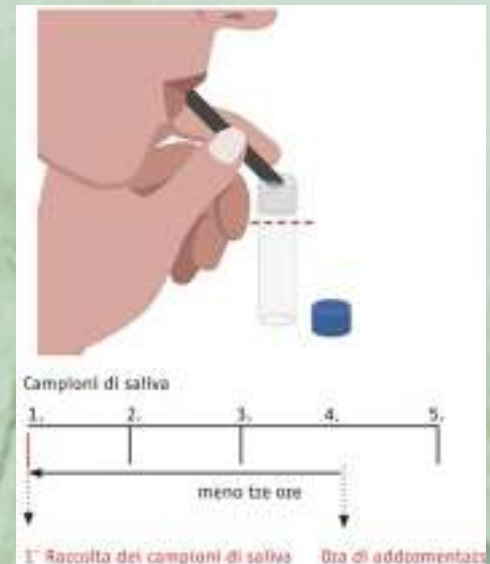
- In 5 momenti: ore 20-21-22-23-24: **DLMO-Debole Leggera Melatonin Onset-Inizio** (dosaggio MLT, sopraggiungere della notte e inizio secrezione di MLT, diverso da persona a persona. DLMO a 4pg/ml, e poi a 6pg/ml inizia l'addormentamento)
- **Attenzione** il giorno del prelievo non esporsi a luce forte o schermi, non ingerire cibo durante la raccolta del campione e praticare prima una corretta igiene orale, non assumere caffè, coloranti artificiali o alcool, non assumere farmaci, come ASA o FANS, o la MLT per 7 giorni prima.

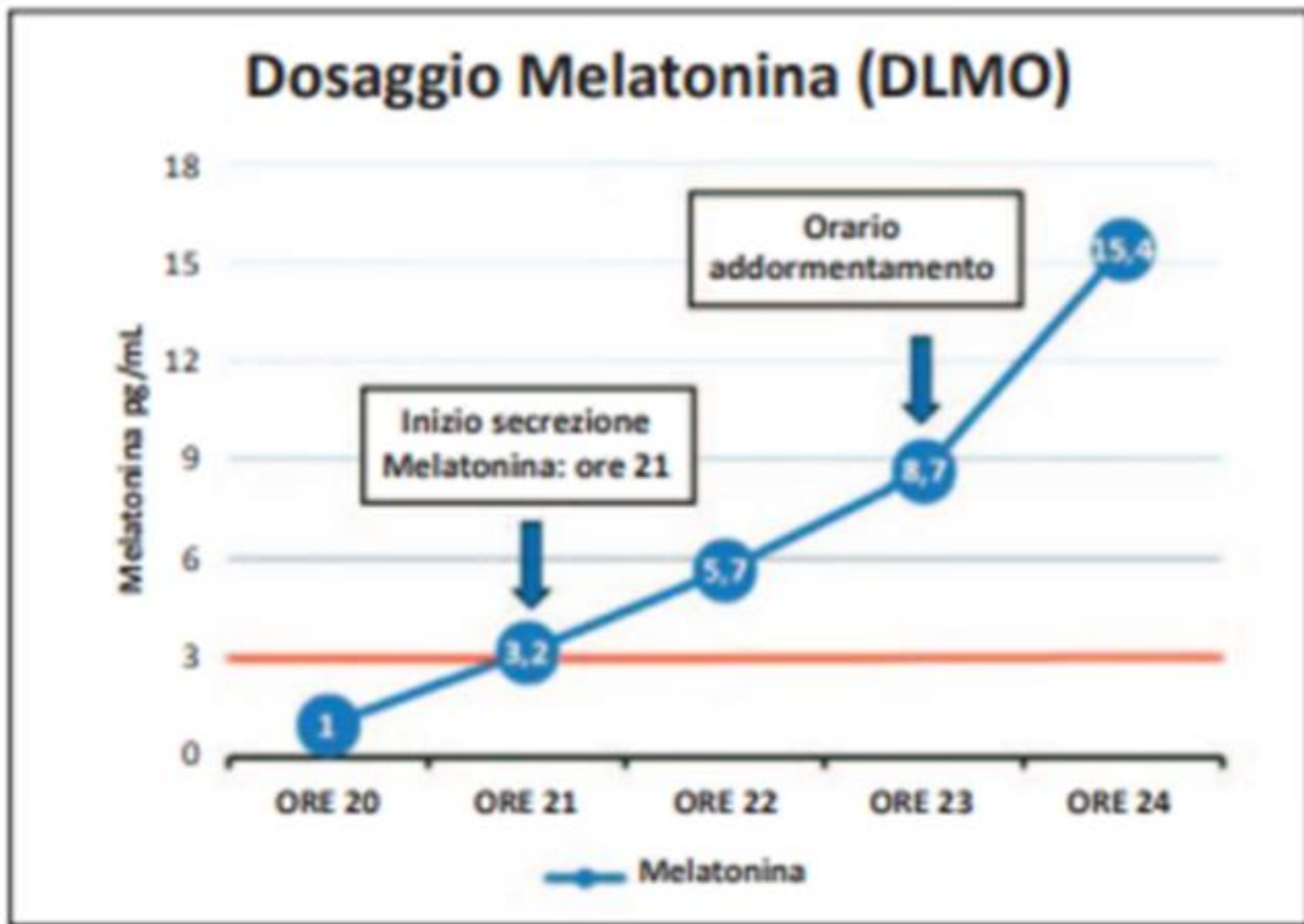
Review > Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Jan 30;31(1):1-11.

doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020. Epub 2006 Aug 1.

## Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders

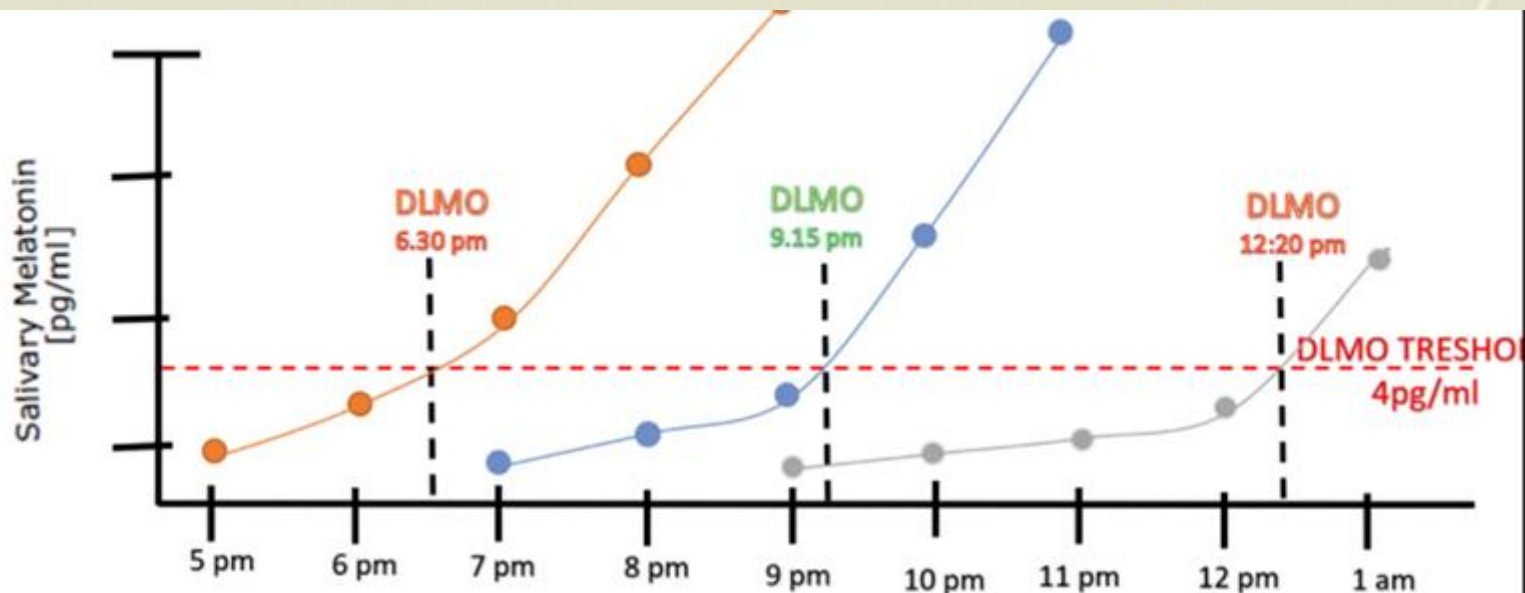
Seithikurippu R Pandi-Perumal <sup>1</sup>, Marcel Smits, Warren Spence, Venkataramanujan Srinivasan, Daniel P Cardinali, Alan D Lowe, Leonid Kayumov





**Fig. 3 - Dosaggio salivare della melatonina (DLMO)**

# DLMO: 3 TIPI DI SFASAMENTO



- **Normal DLMO time point**  
Adults 07:30 - 10:00 pm  
Children(6-12 yrs.) 07:30 - 09:00 pm
- **Delayed sleep phase syndrome (DSPS).**
- **Advanced sleep phase syndrome (ASPS)**

Review > Sleep Med Rev. 2014 Aug;18(4):333-9. doi: 10.1016/j.smrv.2013.12.001. Epub 2013 Dec 10.

**Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders**

Henry Keijzer<sup>1</sup>, Marcel G Smits<sup>2</sup>, Jeanne F Duffy<sup>3</sup>, Leopold M G Curfs<sup>4</sup>

Affiliations + expand

PMID: 24388969 DOI: 10.1016/j.smrv.2013.12.001

# QUANDO EFFETTUARE IL DOSAGGIO DELLA MELATONINA DLMO

- Nei disturbi del r. circadiano (alterato profilo del cortisolo, disallineamento, sonno veglia, turni dei lavorativi notturni, viaggiatori con jet lag, s. da fase di sonno ritardata (DSPS) o avanzata (ASPS), insonnia, difficoltà ad addormentarsi, risvegli notturni frequenti, astenia al mattino, pazienti con turbe del sonno da stress prolungato o malattie croniche, difficoltà di concentrazione o affaticamento notturno, atleti, ecc.

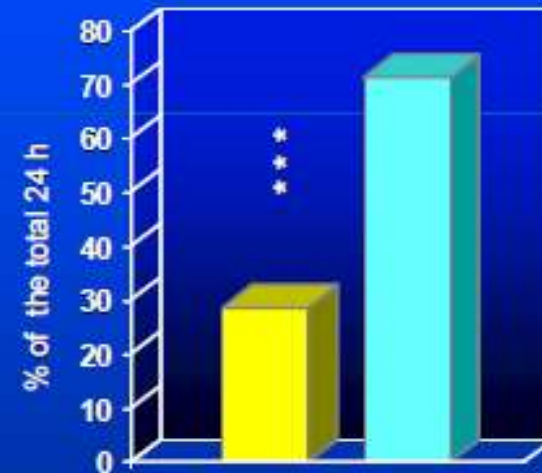


# LIVELLI MELATONINA PLASMA ED URINE

## PLASMA MELATONIN CIRCADIAN RHYTHM



## DAY / NIGHT aMT6s URINARY EXCRETION



■ day ■ night

\*\*\* p < .001

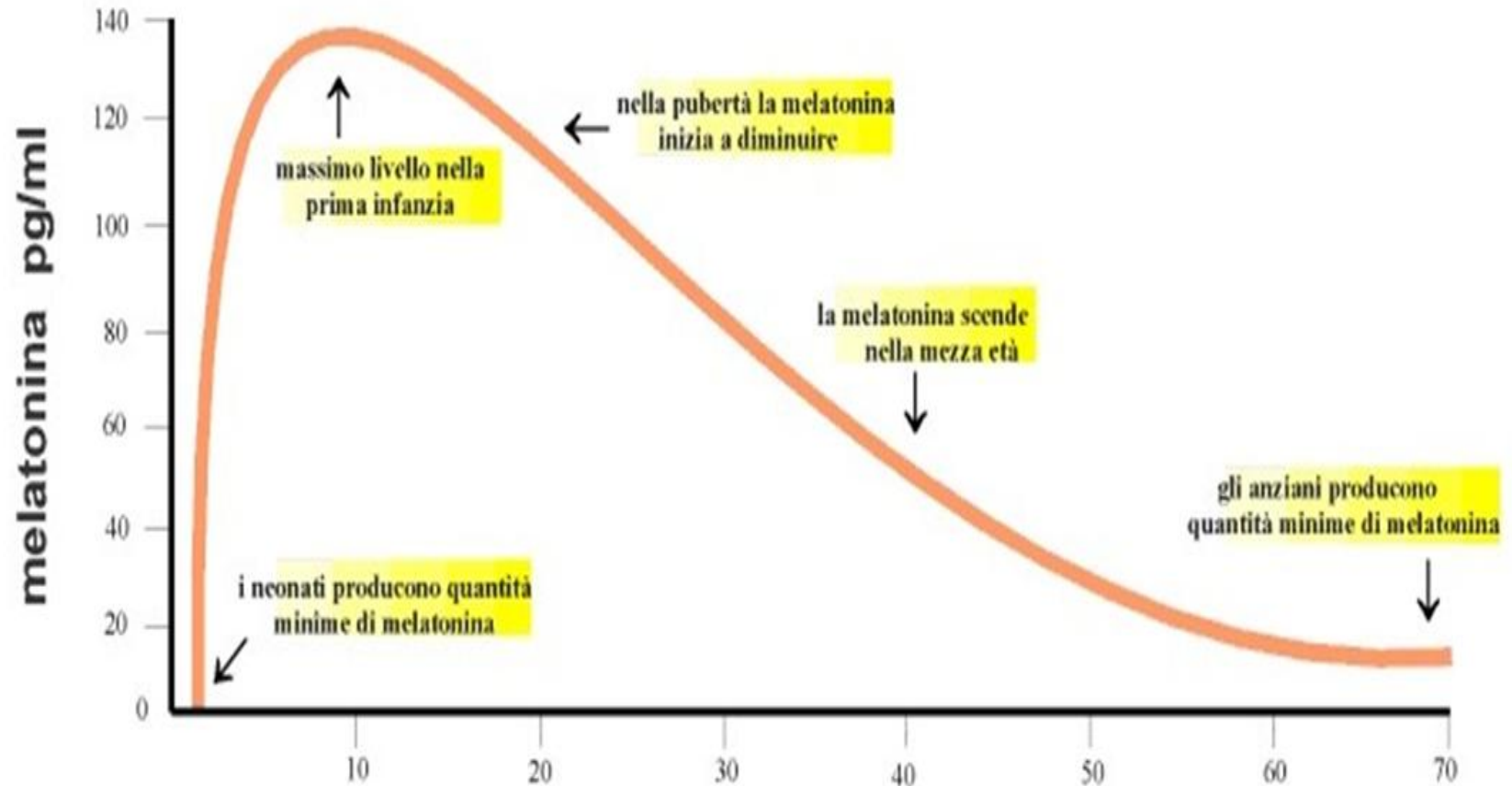
Population mean	p	% Rhythm	MESOR M ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ )	AMPLITUDE A ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ )	ACROPHASE $\theta$ ( $^{\circ}$ )	(95% c.I.) $\S$ hours
cosinor summary						
YOUNG CONTR. (n=15)	0.0002	55.54	21.12 $\pm$ 3.23	17.16 $\pm$ 2.91	-22 $^{\circ}$ 28' (-04 $^{\circ}$ 05' to -47 $^{\circ}$ 03')	01.30 (00.16 to 03.08)

# MELATONINA ED ETÀ



- La melatonina passa dalla madre al feto durante la gravidanza e durante l'allattamento materno. I **neonati** iniziano a produrre MLT dopo qualche giorno dal parto e al 1° anno di vita si matura la ciclicità della secrezione di melatonina. **I livelli crescono fino a 7 anni** (ed è attivo il GH per la crescita= più dormono e + crescono!).
- **Nella pubertà il livello di melatonina diminuisce** ed inizia la produzione degli ormoni sessuali , grazie a >LH e FSH. Età matura e riproduzione.
- A cominciare **dai 45 anni i livelli di melatonina declinano rapidamente**, per il deterioramento della pineale ed inizia il processo dell'invecchiamento con la perdita dei cicli e le varie «pause». Il direttore dell'orchestra è esausto!
- **A 80 anni in circolazione se ne ha l'80% in meno.**
- **LA PINEALE E' UNA GHIANDOLA INTELLIGENTE, CHE FA LA COSA GIUSTA AL MOMENTO GIUSTO E ARMONIZZA LE SECREZIONI ORMONALI CONSERVANDO L'EQUILIBRIO INTERNO DEL CORPO.**

# MELATONINA ED ETÀ



Livelli notturni di melatonina nell'arco della vita<sup>(5)</sup>

# MELATONINA E SESSUALITA'

- ❑ **Ruolo molto importante, nella sfera sessuale e nella riproduzione!**
- ❑ La melatonina **influenza la produzione di ormoni sessuali**, Estrogeni e Testosterone da parte delle gonadi e delle surrenali. **Azione anti-riproduttiva**, modulando la secrezione di GnRH in modo soppressivo=amenorrea e meno spermatogenesi e testosterone, **più frequente d'inverno e nei paesi freddi**.
- ❑ Durante la **pubertà** i livelli di melatonina si abbassano avviando un meccanismo che stimola ovaio e testicoli a produrre ormoni. (Negli **animali**, inverno e letargo e migrazioni-molta melatonina, caldo estivo-poca melatonina, favorisce l'estro, il concepimento in certe fasi dell'anno, in maniera di far nascere i piccoli quando il clima è mite e il cibo è più abbondante-fine regolazione!!).
- ❑ **Ad alte dosi inibisce il ciclo mestruale**



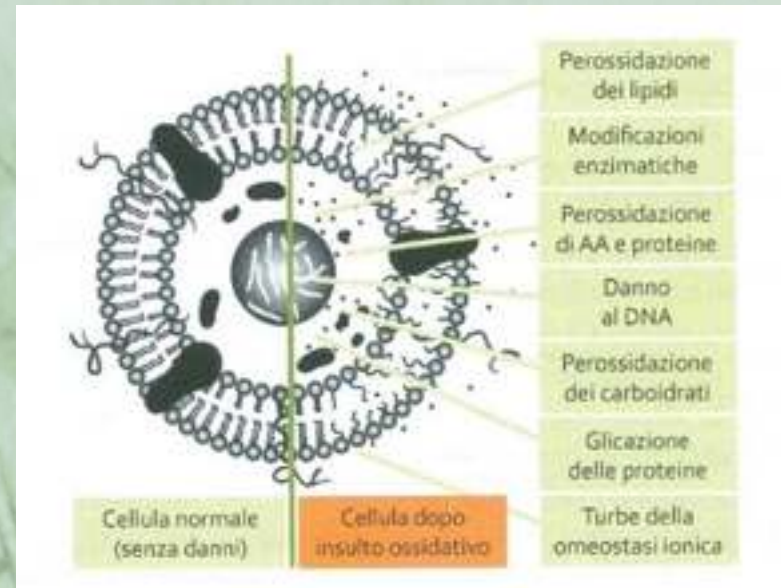
# MELATONINA E GRAVIDANZA

- **Durante la gravidanza stimola la produzione di ormoni placentari per favorire la crescita del feto.** E' possibile pertanto che alcuni aborti siano causati dalla carenza di mormoni femminili, secondari da carenza di melatonina.
- **La melatonina passa dalla madre al feto attraverso la placenta ed è presente nel latte materno,** che ne contiene molta durante la notte e quantità impercettibili durante il giorno.
- **La carenza dà alla mamma:** ansia notturna immotivata, difficoltà di addormentarsi, quando invece in gravidanza è tipica una leggera sonnolenza, e segni di affaticamento sul volto per mancanza di sonno.



# MELATONINA ED AZIONE ANTIOSSIDANTE

- ❑ La MLT è sia **idrosolubile** che **liposolubile** e questo permette di esercitare il suo effetto antiossidante, sia all'interno che all'esterno della cellula.
- ❑ La MLT nello spazio extracellulare è 5 volte più potente, come antiossidante, del **glutathione**, considerato il più potente antiossidante idrosolubile, e all'interno della cellula la MLT è 2 volte più potente della **vitamina E**, potente antiossidante liposolubile. Antiaging contro i RL. «FREE RADICAL SCAVENGER»



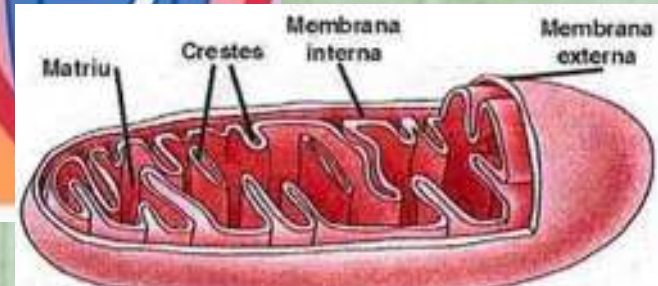
# MELATONINA E PROTEZIONE MITOCONDRIALE

- AZIONE ANTIOSSIDANTE E PROTETTIVA DELL'INTEGRITA' MITOCONDRIALE (omeostasi): maggiore resistenza alle malattie e alla longevità.
- **Contribuisce a prevenire la disfunzione mitocondriale** dal danno ossidativo-integrità della cardiolipina e quindi della bioenergetica, e nella normale induzione della apoptosi cellulare!

## ANTIOSSIDANTE

Svolge un'azione **antiossidante** contro i radicali liberi e la degenerazione cellulare, grazie alla sua attività di *scavenger* estremamente efficace.

Riesce ad espletare il proprio ruolo anche nei compartimenti intracellulari. La sua **natura lipofila** le permette di attraversare le barriere biologiche, diffondendosi all'interno della cellula.



# MELATONINA E NEUROPROTEZIONE

- **AIUTA A CONTRASTARE L'INVECCHIAMENTO CEREBRALE E I PROCESSI NEURODEGENERATIVI.**
- Tali processi cronico-progressivi, sono sensibili allo **SO** e la MLT, superando la barriera ematoencefalica con la sua attività redox, scavenger di svariate sostanze radicaliche e nello stimolare gli enzimi antiossidanti (SOD e GPX), è utile nell'ambito delle malattie neurodegenerative, andando a contrastare l'invecchiamento cerebrale, AD e PD. **Azione neuro-protettiva e neuroplastica delle strutture cerebrali e anticonvulsivante.**

## NEUROIMMUNOMODULANTE

Tra il sistema nervoso e quello immunitario vi è un forte collegamento, tanto da avere dei

trasmettitori e recettori in comune.

Secondo alcuni studi, alterazioni nella sintesi della melatonina, che è presente nei tessuti di entrambi i sistemi, possono essere associate all'insorgenza di diverse patologie, fra cui demenza o Alzheimer, alle quali sono collegate anche delle disfunzioni del sistema immunitario.

Vi è pertanto un forte legame tra melatonina memoria!

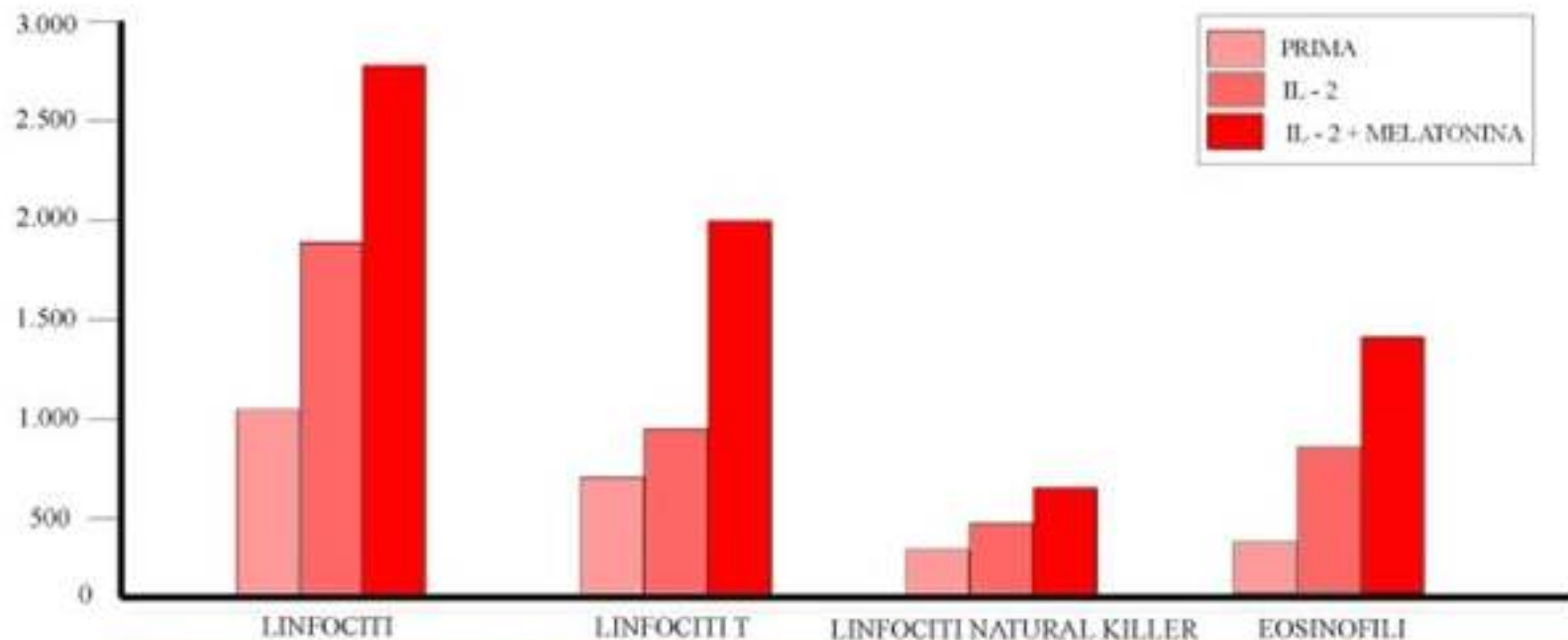


# MELATONINA ED IMMUNOMODULAZIONE

- **L'IMMUNO-SENESCENZA CONTRIBUISCE AD UNA MAGGIORE SUSCETTIBILITA' VERSO LE MALATTIE INFETTIVE E LE NEOPLASIE: L'assunzione della melatonina «sostitutiva» limita o inverte i suddetti effetti.**
- - aumenta la produzione di cellule progenitrici dei granulociti e dei macrofagi.
- - stimola la produzione di linfociti T, di cellule NK e di cellule CD4+, inibendo le CD8+ e limita la produzione di cortisolo, immunosoppressivo.
- Rilascio di citochine da cellule NK e dai linfociti T-helper: maggiore IL-2 antinfiammatoria. Promuove la funzione TH1, contro virus e cellule tumorali.
- **LA MLN HA UN CONCRETO VALORE TERAPEUTICO AI FINI DI MIGLIORARE LA FUNZIONE IMMUNITARIA, SOPRATTUTTO NEI SOGGETTI ANZIANI.**
- **Potenzia il S. Immunitario!**



numero di cellule prodotte

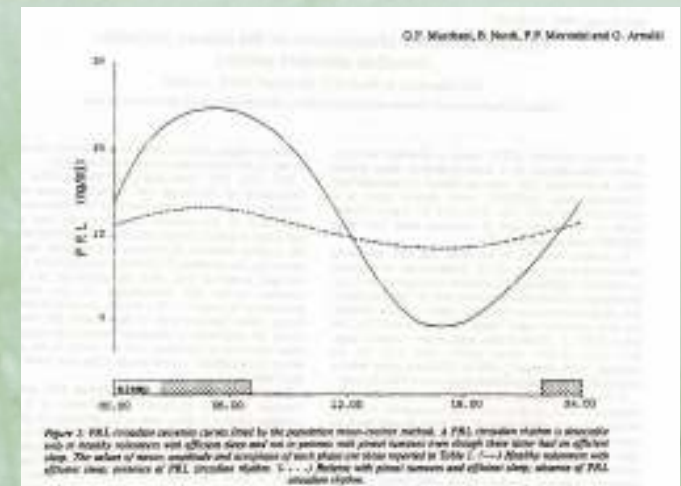
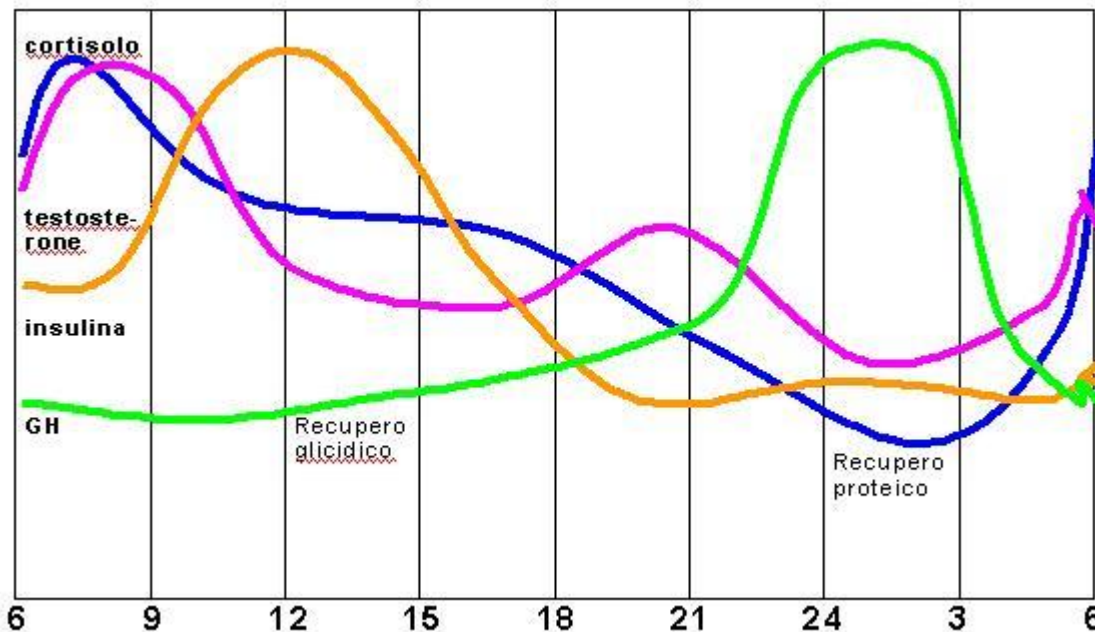


**La melatonina aumenta l'efficacia dell'interleuchina - 2 (IL - 2).**

**La melatonina aggiunta alla terapia stimola il sistema immunitario in maniera molto più efficace<sup>(2)</sup>.**

# MELATONINA: DIRETTORE DI ORCHESTRA ORMONALE

- Stimola la produzione di **GH**: anti age, che mantiene la massa muscolare, contrasta il cortisolo e ottimizza quella del PRG.
- Modula la secrezione del **TSH**, la produzione di **Insulina** e regola la **Leptina** (anoressante) e la **Grelina** (oressizzante). Regola anche il ritmo circadiano della secrezione di **PRL** (Arnaldi e Morosini).
- Onde circadiane della produzione ormonale:



# MELATONINA E MICROBIOTA: PSICBIOTICO

- **La DISBIOSI può alterare la secrezione di MLT**, l'ormone del sonno, e non solo (TSH, GH, Cortisolo,...), con conseguenze disfunzioni ormonali e metaboliche!
- **Lo «stress emotivo» può innescare cambiamenti del microbiota intestinale**: aumenta abnormemente la **permeabilità intestinale** ed attivando la risposta immunitaria ed antinfiammatoria. (**S. Leaky Gut**).
- **Invece la MLT, che allevia i livelli di stress, modula a sua volta la composizione del microbiota intestinale**, aumentando l'espressione di *Lactobacillus reuteri* e riducendo quella delle specie *Prevotellaceae*. Maggiore integrità di barriera, più mucina, meno permeabilità, rafforzamento delle giunzioni strette e modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria, tossiche.
- Migliorare la composizione e la varietà della flora intestinale può aiutare a debellare molte malattie e ci permette di proteggere meglio il nostro equilibrio ormonale.

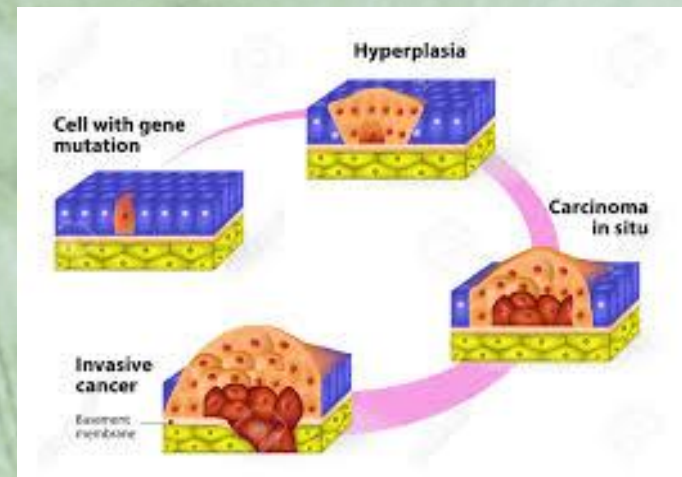
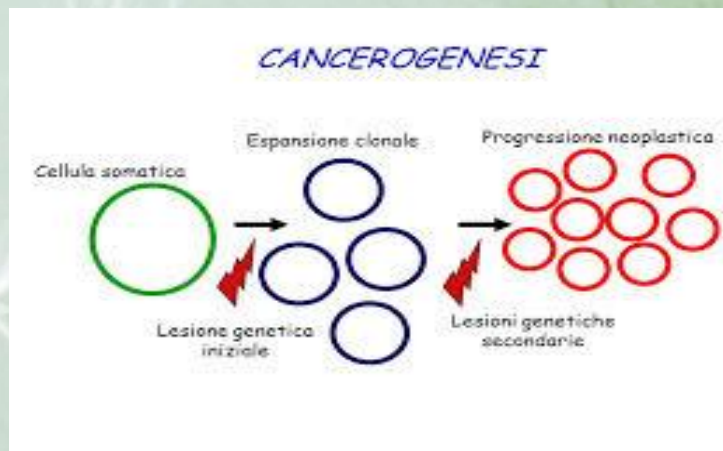
# MELATONINA NELLA PATOLOGIA GASTROESOFAGEA e INTESTINALE

- Trova un ruolo anche nel reflusso GE, nella MRGE e nelle faringolaringiti da reflusso.
- Agisce su sistema nervoso enterico e rilascia i muscoli lisci = IBSs.
- Rilasciata dalle cellule enterocromaffini intestinali porta a meno ansia, e più qualità della vita, con minore infiammazione e ossidazione e migliore contrattilità viscerale-peristalsi.



# MELATONINA E CANCRO: efficace per la prevenzione, negli esseri umani a rischio cronodistruzione

- **LA MELATONINA AGISCE CONTRO I MECCANISMI PATOGENETICI ALLA BASE DEL PROCESSO NEOPLASTICO.**
- La perdita dei ritmi circadiani altera il sistema immunitario e i ritmi ormonali e si perde così la **capacità di mantenere il controllo sulle «cellule tumorali emergenti»** e di controllare i processi carcinogenesi! E' il declino della **«sorveglianza immunologica»**, per il deterioramento del controllo neuro-immuno-endocrino!
- **Contrasta la carcinogenesi, la proliferazione neoplastica e la apoptosi delle stesse e con azione oncostatica e aiuta la stabilità genomica!!**



# MELATONINA E CANCRO

- Azione fondamentale e documentata nella prevenzione e terapia delle patologie tumorali (molte ricerche!):
- **Indiretta**: contrasta i RL, protegge dai campi elettrici e magnetici, effetto antinvecchiamento e anti-degenerativo del tessuto nervoso e vascolare e ha proprietà antiaggregante piastrinica, potenzia le difese immunitarie, la modulazione neuroendocrina ed effetto positivo sulla crisi ematica.
- **Diretta**: inibisce la crescita tumorale, favorendone l'apoptosi.
- **Antimetastatica**: inibizione della diffusione a distanza delle cellule tumorali e contrasto allo stato di decadimento psicofisico, della «cachessia neoplastica».
- **Metodo Di Bella**: «melatonina con adenosina e glicina». Da 2 a 20 mg die.

**MDPI**

[Open Access](#) [Review](#)

## Use of Melatonin in Cancer Treatment: Where Are We?

by [Leiwei Wang](#)<sup>1</sup>, [Chuan Wang](#)<sup>2</sup> and [Wing Shan Choi](#)<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

<sup>2</sup> Division of Periodontology & Implant Dentistry, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

\* Author to whom correspondence should be addressed.

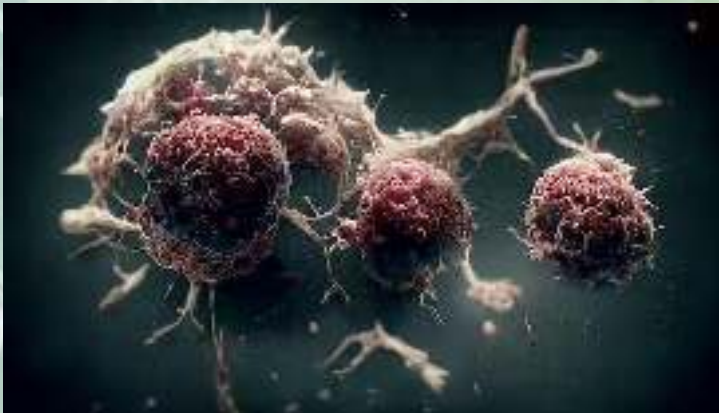
*Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*(7), 3779. <https://doi.org/10.3390/ijms23073779>

Received: 28 February 2022 / Revised: 22 March 2022 / Accepted: 28 March 2022 / Published: 29 March 2022

BREVETTO	PRINCIPALI APPLICAZIONI
Formulazione di un'applicazione topica di Melatonina e Coenzima Q10	Trattamento della radiodermite Trattamento della pelle irritata Trattamento di patologie della pelle Trattamento anti-aging
Iniettabile di Melatonina per via intravenosa Nuova terapia per il controllo dei processi infiammatori come la sepsi	Sepsi Covid-19
Iniettabile intra-tumorale Nuove formulazioni di melatonina per il trattamento di tumori resistenti alla chemioterapia	Cancro (testa-collo, prostata, mammario, ovarico, melanoma)

# MELATONINA E CANCRO

- La MLT inibisce la proliferazione delle cellule tumorali a livello del seno, utero e ovaio. (2002 Kliukiene). Effetto **anti tumorale nelle donne, perchè riduce l'impatto degli estrogeni**: si è visto che le lavoratrici notturne hanno più tumori al seno estrogeno dipendenti, che le donne cieche, che ne sviluppano di meno.
- Previene anche la comparsa del K prostatico, inibendo la neoangiogenesi necessaria allo sviluppo tumorale (Un. Statale di Milano).
- Utile anche nei pazienti trattati con radiazioni ionizzanti, e quindi di supporto nelle terapie antineoplastiche.



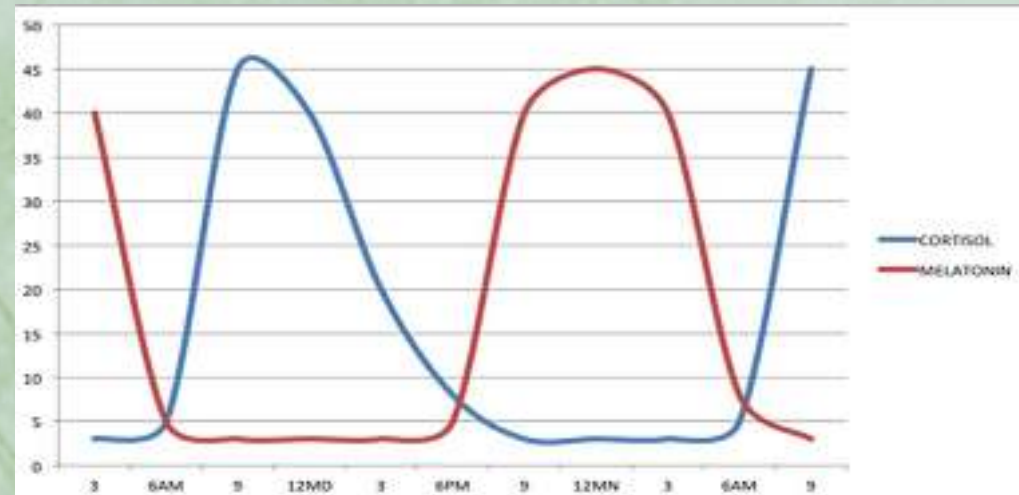
## Summary of anti-cancer effects

- Has anti-mitotic activity
- Down-regulates receptors (Estrogen binding to breast cells for example)
- Enhances immune response
- Scavenges free radicals
- Has anti-angiogenesis properties
- Improves outcome in several tumors
- Large doses needed (20-700mg/day)

# MELATONINA E ATTIVITA' ANTISTRESS



- **L'alterazione dei ritmi circadiani è favorita dallo stress scompensato. Il cortisolo in eccesso disturba la secrezione di MLT** (iperattivismo, ipervigilanza,..). MLT e cortisolo sono sempre in opposizione!
- **Se la MLT aumenta il cortisolo diminuisce e viceversa.** Se il ritmo del cortisolo è sfasato, anche la produzione degli altri ormoni è compromessa, con invecchiamento precoce!!
- **Aiuta a contrastare lo stress nocivo e gli effetti deleteri del cortisolo in eccesso!**



## MELATONINA E DIABETE MELLITO 2:

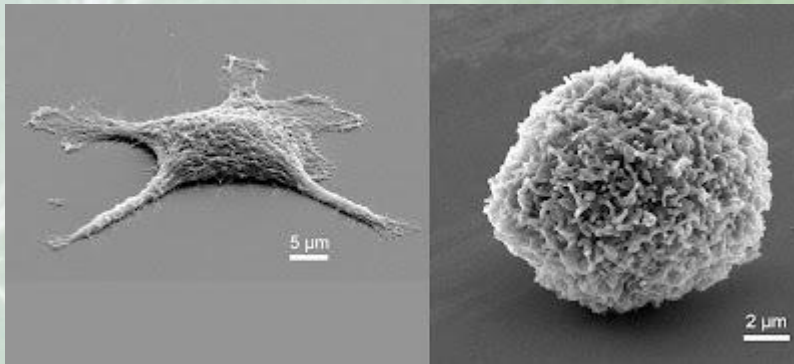
la soppressione della MLT è associata ad alterazione dell'omeostasi del glucosio e al DMT2

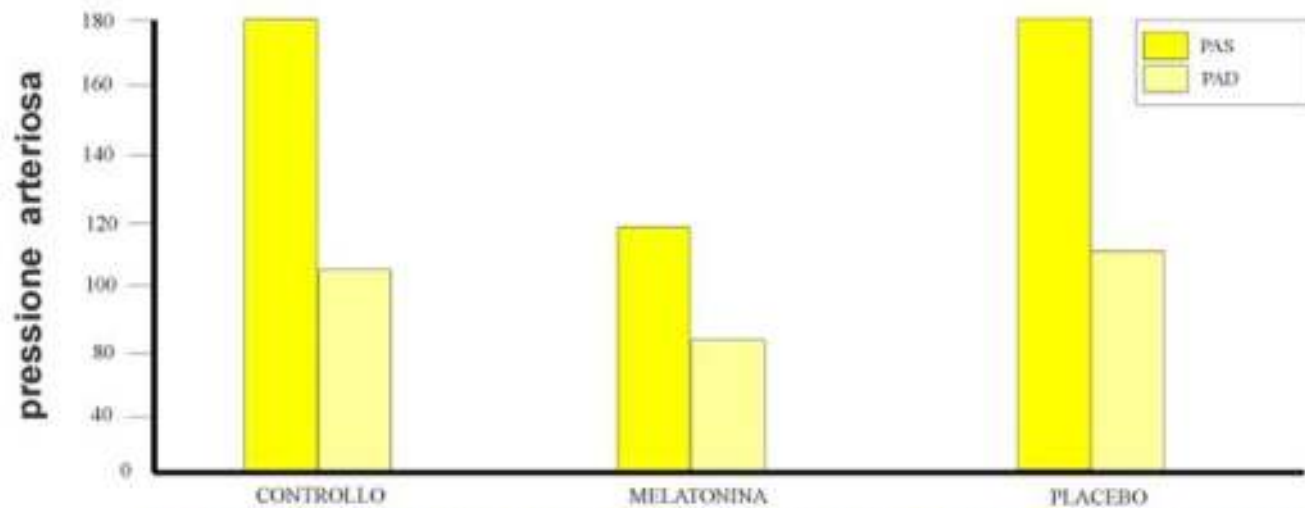
- C'è una correlazione tra melatonina e secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas: **di notte, la molta melatonina, blocca la secrezione di insulina!**
- **Di fatti la notte l'insulina non serve, e il pancreas si deve riposare.**
- Ciò influenza positivamente il metabolismo ed aiuta a contrastare l'obesità e ad avere più energia. **E' pertanto importante non mangiare di notte!!**
- Se, invece, si è carenti di melatonina, avremo presenza di troppa insulina, **IR**, per cui **assumere melatonina può aiutare a ritardare la comparsa del DMT2**, di circa 10 anni. (Fauteck).
- L'assunzione di MLT aiuta il controllo del peso
- e simula la CR, senza gli effetti collaterali.
- Antagonizza la resistenza insulinica!!



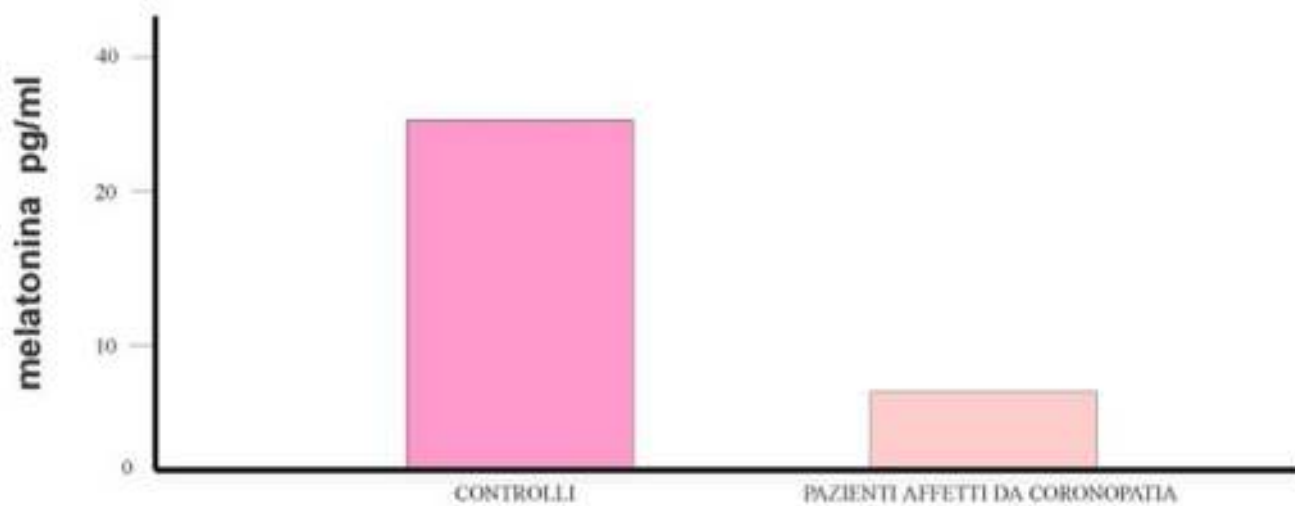
# MELATONINA ED EFFETTI CARDIOPROTETTIVI: «MELATONINA MON AMOUR»

- I valori della MLT sono inversamente proporzionali allo stato ossidativo: **meno c'è n'è e più le arterie rischiano!!** Azione antiossidante, con meno LDL ossidate e calo dell'infiammazione e dell'arteriosclerosi.
- Effetto vasodilatatore con riduzione dell'ipossia (NO) e contrasta la disfunzione mitocondriale.
- Minori danni da riperfusione, in caso di ischemia
- Effetto antinfiammatorio, anti-aritmico e anti-ipertensivo.
- Contrasta l'inflammaging causata dalle cellule senescenti o zombie e protegge le staminali!!





**La melatonina riduce i livelli elevati di pressione arteriosa in pazienti affetti da ipertensione essenziale<sup>3)</sup>**



**I pazienti affetti da coronopatia hanno valori di melatonina significativamente inferiori ai soggetti sani<sup>4)</sup>**

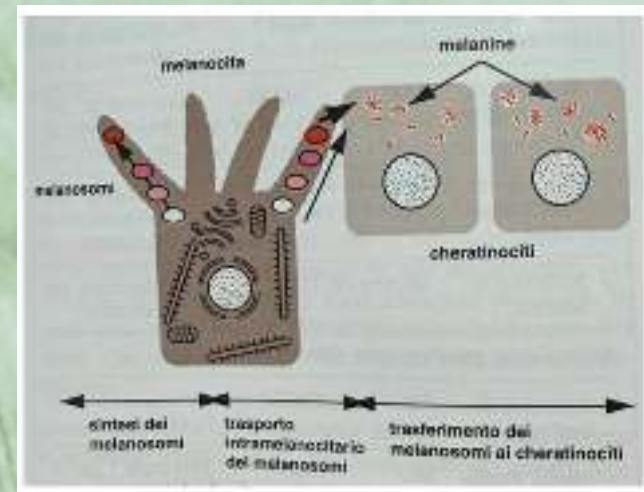
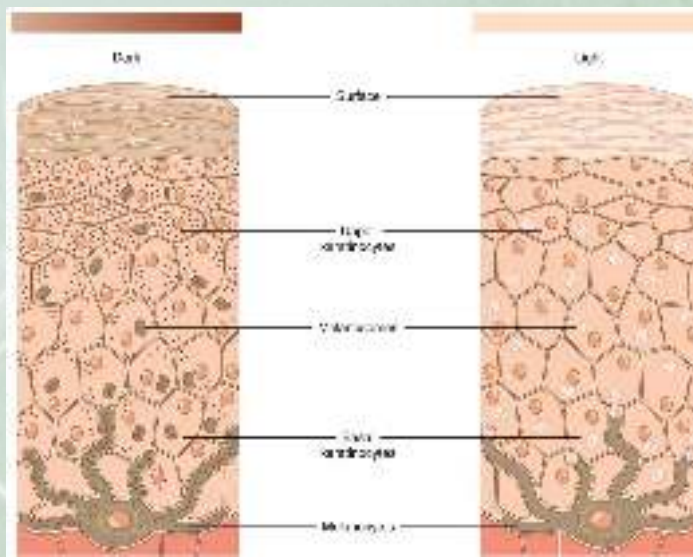
# MLT e CUTE: AZIONE ANTIOSSIDANTE CUTANEA

- ❑ **La melatonina è presente anche nella pelle!**
- ❑ In questo caso la luce solare può essere dannosa in quanto inibisce la sintesi di MLT, norepinefrina e acetilcolina, oltre ad alterare le barriere immunitarie della pelle. **LA MELATONINA E' UN POTENTE ANTIOSSIDANTE E PROTEGGE IN PARTICOLARE DALLE RADIAZIONI UV.**
- ❑ Per la prevenzione dei tumori cutanei, attenti al sole, specie delle ore centrali della giornata, e usare creme protettive, con vari contenuti, ma assolutamente con MLT. Che aumenta di molto la capacità protettiva della crema. Stimola i fibroblasti e migliora il trofismo cutaneo.



# MELANINA E RITMI CIRCADIANI

- La melanina è coinvolta nella regolazione dei ritmi circadiani e nella produzione di melatonina, ormone chiave per il ciclo sonno-veglia.
- Alterazioni nella sintesi melanocitaria, da varie cause, genetiche e no, possono portare a:
  - INSONNIA CRONICA
  - SINDROME DA RITARDO DI FASE DEL SONNO.
  - STANCHEZZA CRONICA E SCARSA LUCIDITA MENTALE.



# MELATONINA ED AGING

- Molteplici sono in letteratura medico-scientifica i **legami tra la melatonina ed il processo di invecchiamento. (Per successful aging!)**
- **Sindrome LAT «LIGH AT NIGHT»:** ossia soppressione del ritmo circadiano della biosintesi della melatonina, come **concausa di invecchiamento accelerato** (instabilità genomica, deregolazione metabolica=invecchiamento). **CRONODISTRUZIONE!**
- **L'invecchiamento di successo sarebbe correlato alla capacità di mantenere la ritmicità a livello molecolare, cellulare e sistemico.**
- **La melatonina pertanto contrasta l'invecchiamento dell'organismo grazie al suo ruolo di sincronizzatore dell'orologio biologico, non solo ormonale, ma più in generale anche a livello metabolico e genomico.**

**Tabella 14.29** Meccanismi anti-aging della melatonina

- Riduzione dei danni causati dai radicali liberi
- Preservazione della funzione mitocondriale
- Stimolazione di un sistema immunitario che invecchia
- Protezione del sistema cardiovascolare
- Stabilizzazione dei ritmi biologici del corpo
- Ristabilimento del ciclo notturno di riposo e recupero
- Stimolazione della produzione dell'ormone della crescita



# LA GHIANDOLA PINEALE ED AGING

□ E' il «**regolatore dei regolatori**» e contribuisce a controllare ed armonizzare il nostro sistema endocrino e ormonale, per proteggere la specie e il patrimonio genetico, per la riproduzione.

□ **Le cellule staminali dell'ipotalamo e dell'epifisi, che regolano gli ormoni dell'orologio biologico si esauriscono con l'età:** ciò induce a pensare che i fattori ormonali, e la MLT, influenzino l'aging e che inneschino dei non adattamenti ormonali.

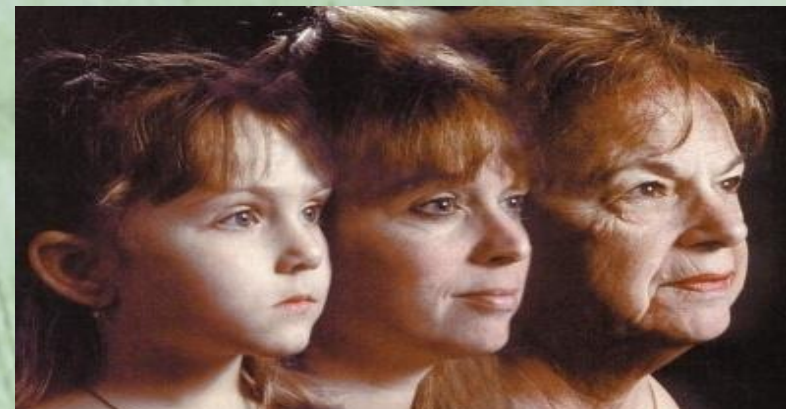
E tutto l'organismo inizia ad invecchiare!!

□ **Messaggio:** integrare i livelli di melatonina, quando iniziano a diminuire ad una certa età, per rallentare il processo di invecchiamento e il deterioramento della funzione sessuale e immunitaria.



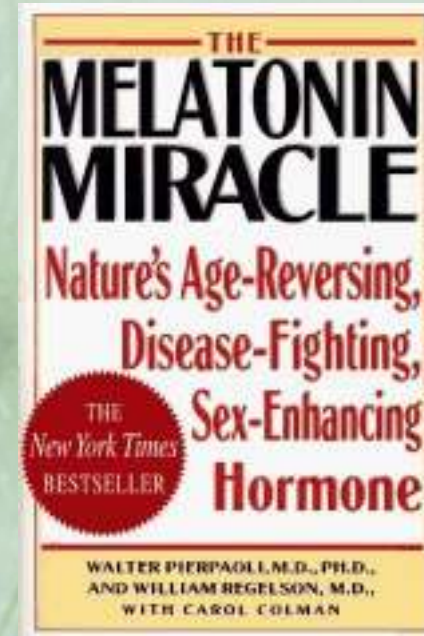
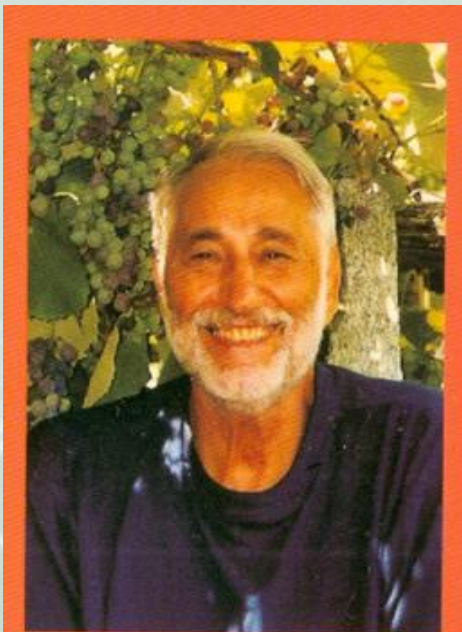
# MELATONINA E INVECCHIAMENTO

- ❑ **Assumere melatonina è una terapia di fondo e non sintomatica, che agisce a vari livelli nel nostro organismo!**
- ❑ **La melatonina arresta con meccanismo retroattivo la produzione endogena della pineale e, per così dire, mette la pineale a riposo, e pertanto la pineale non invecchia e mantiene il suo ruolo giovanile di sincronizzatore della sintesi e secrezione ciclica ultradiana e circadiana, di tutti gli ormoni ipotalamici ed ipofisari.**
- ❑ **Assumendo la melatonina possiamo rafforzare il funzionamento della pineale e prevenirne i guasti! Si riposa e non si invecchia rapidamente.**
- ❑ Iniziare ad assumerla, dai 40-45 anni, precocemente.



# WALTER PIEPAOLI: immunologo-trapianto epifisi da topo giovane a vecchio, e viceversa «IL MIRACOLO DELLA MELATONINA»

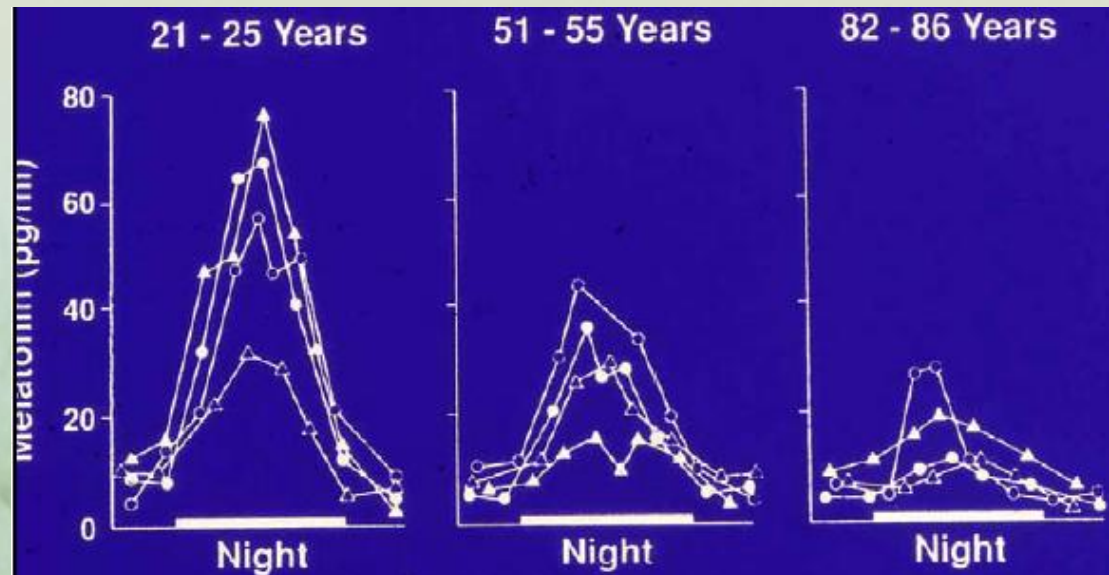
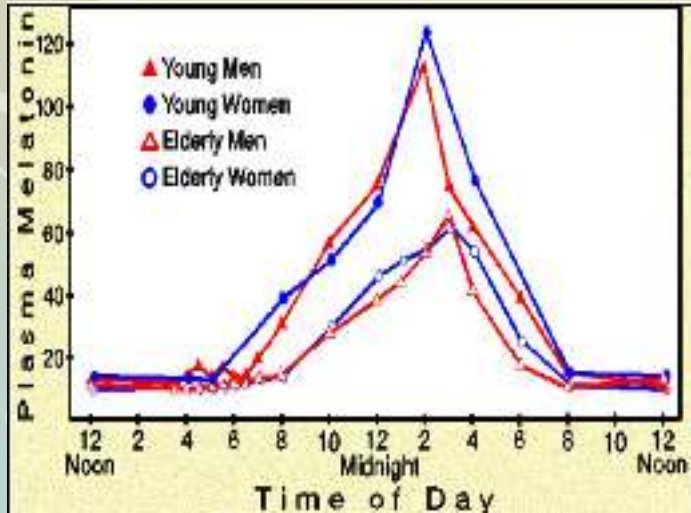
- L'epifisi ha un suo programma interno, che ad un certo punto si attiva, impartendo al corpo l'ordine di invecchiare.
- LA SOMMINISTRAZIONE DI MELATONINA ALLUNGA LA VITA, PERCHE, RISPARMIANDO ALL'EPIFISI LA FATICA DI PRODURLA, QUESTA INVECCHIA MENO RAPIDAMENTE, RALLENTANDO IL PROGRAMMA DI SENESCENZA DI TUTTO L'ORGANISMO.



# IL «MIRACOLO» MELATONINA

- **OGGI LA MAGGIOR PARTE DI NOI, HA LIVELLI DI MELATONINA SIGNIFICATIVAMENTE INFERIORI A QUELLI CHE PRESUMIBILMENTE AVEVANO I NOSTRI SIMILI, SECOLI FA!**
- **ASPETTI NEGATIVI PER LA SALUTE ED INVECCHIAMENTO, PIU' O MENO VELOCE. = PROGRAMMA DI INVECCHIAMENTO!**
- **Pertanto si deve mantenere «l'orologio biologico della pineale», che è alla base dell'inversione del processo di invecchiamento, assumendo MELATONINA!**
- **CON LA MELATONINA, E' COME SE L'EPIFISI SI POTESSE «RIPROGRAMMARE» = PROGRAMMA DI RINGIOVANIMENTO.**
- **Come se esiste un programma di invecchiamento, c'è anche un programma di ringiovanimento, che fa capo all'epifisi.**

# PICCHI SECRETORI RIDOTTI DI NUMERO E AMPIEZZA CON L'ETA' = COMANDO DI AGING



AGE-RELATED CHANGES OF MELATONIN CIRCADIAN PROFILE

# COME ASSUMERE LA MELATONINA: I «GIUSTI» DOSAGGI ANTIAGING

- Si tenta di avvicinarsi ai livelli naturali della gioventù, quando si è al massimo della salute. **Si deve assumere la quantità di melatonina necessaria a riportare i livelli alla media giovanile.** Non somministrarla ai bambini, che né hanno alti livelli e né in gravidanza o allattamento.
- C'è un diverso assorbimento individuale della melatonina. La melatonina è anche idrosolubile e la quantità in eccessi viene eliminata nelle urine.



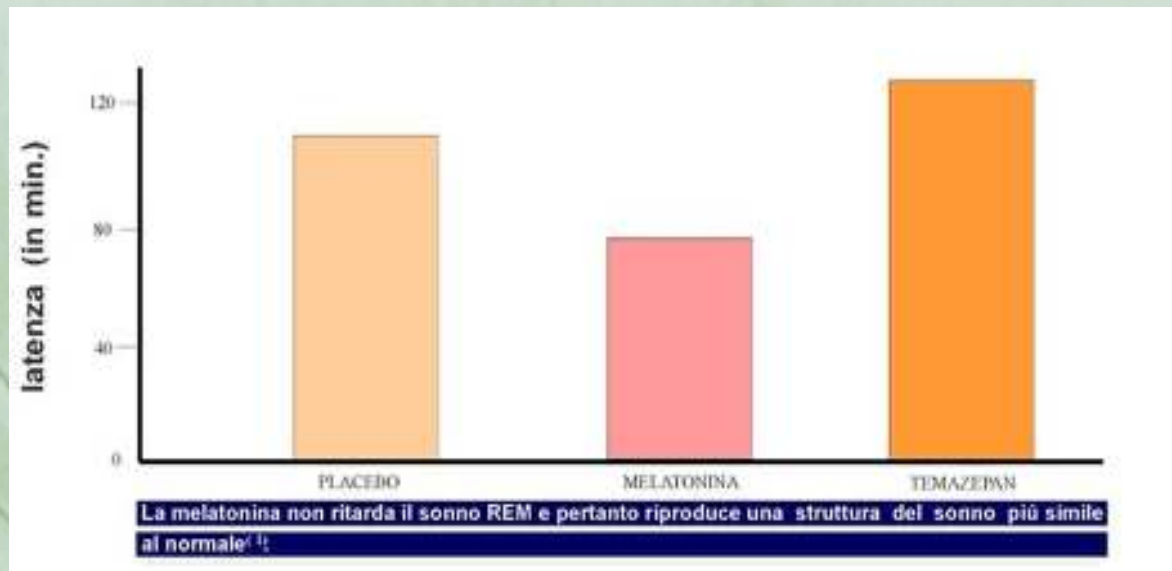
# DOSAGGI ED EFFETTI COLLATERALI

- ❑ Sul mercato si trovano dosaggi di **1 mg**: dosi più elevati rientrano nel campo del farmaco. Assumerla all'inizio per periodi limitati di 3 mesi.
- ❑ Effetti collaterali si hanno con dosaggi superiori a 10 mg o quando è associata ad altri farmaci: difficoltà a svegliarsi il mattino o letargia durante la giornata, cefalee lievi, diminuzione della libido, disturbi di stomaco.
- ❑ **In linea generale il dosaggio consigliato a scopo antiaging è di 1 mg a partire dai 40 anni, aumentando di 1 mg ogni decennio.**
- ❑ Assumerla a stomaco vuoto è meglio. Anche a 6 g, senza effetti collaterali. Si può guidare. Non dà dipendenza.
- ❑ Anche 9 mg, per la dipendenza da BDZ.



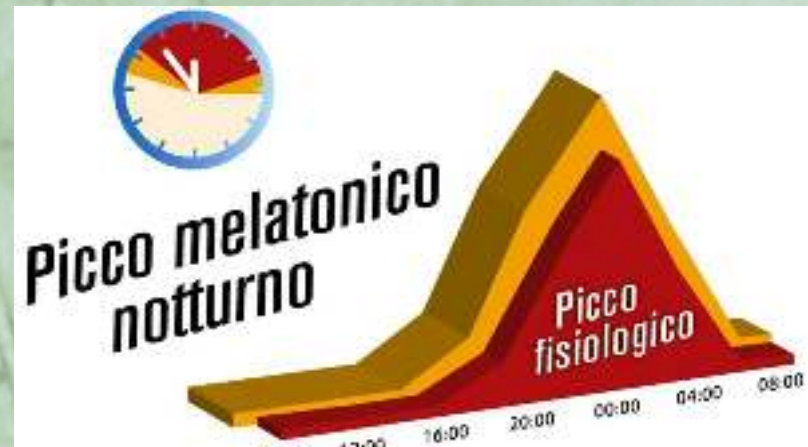
# USO COMUNE: INDUZIONE DEL SONNO e INSONNIA CRONICA

- ❑ **E' L'AZIONE PIU' CONOSCIUTA DELLA MELATONINA!** Non è un sonnifero. **DA' IL SEGNALE CHE E' NOTTE!**
- ❑ Migliora «la propensione al sonno, come velocità di addormentamento, che la durata e la qualità del sonno». Aumenta le fasi del sonno REM: più ristoratore.
- ❑ E' la sola «**pillola per dormire**» che può veramente correggere il problema fisiologico alla base dell'insonnia. Alternativa ai sonniferi, che hanno molti effetti collaterali e sono soluzione momentanea.



# TERAPIA CON MELATONINA PER IL SONNO

- ❑ **Deve produrre il picco notturno, se no non funziona!**
- ❑ Picco ore 03.00 AM, di circa di 100 pg.
- ❑ Pertanto «creare il picco notturno», che ricrea perfettamente il picco notturno fisiologico! Importante è generare la differenza 1:10 o 1: 20, che è meglio.
- ❑ La melatonina che funziona, fa il picco alle ore 03.00 circa, di notte e quindi è meglio non usare le formulazioni sub linguali, ove il picco è acuto o a lento assorbimento, ove il picco è alterato.
- ❑ Associata allo Zn ororato e al Se, aiuta meglio a mantenere la funzione della pineale e a ricostruire rapidamente tutti i ritmi ormonali. (anche lo Zn decresce con l'età).



# COME ASSUMERE LA MELATONINA: DOSAGGI PER IL SONNO

- Sempre la sera prima di andare a letto, anche 30' prima, tra le 22.00 e le 24.00, se possibile alla stessa ora. **Oscurare la camera da letto prima di dormire!** No le luci al neon, la TV, le radiosveglie, in camera e silenzio. Poi la posologia va personalizzata secondo risultati ed effetti collaterali. Meglio di no, dopo le 24.00, altrimenti si sposta il picco notturno troppo in avanti.
- Per i «disturbi del sonno» la dose varia quindi da 1 a 5 mg, prima di andare a letto: trovare da soli la dose minore sufficiente ad ottenere un buon sonno. Iniziare con basso dosaggio e poi aumentare gradualmente e proseguire per almeno 2 settimane per ripristinare il vostro orologio biologico e ristabilire il ciclo del sonno naturale e poi valutare se continuare o no.



# MELATONINA-SONNO E BAMBINI

- Non esistono ad oggi linee guida condivise e realmente efficaci su **come usare la melatonina nei bambini con disturbi del sonno** e le indicazioni disponibili sono spesso incomplete o discordanti.

**Dovrebbe essere somministrata 3 ore prima dell'orario di addormentamento desiderato**, quindi in anticipo rispetto alla pratica comune, la dose più indicata è fra 2 e 4 mg al giorno, mentre la durata ideale del trattamento dovrebbe essere prolungata per più settimane. Ha facilitato il sonno «specie nei bambini con deficit del neurosviluppo». (Sleep Medicine Reviews, studio di Università di Pisa e Irccs Fondazione Stella Maris. 2025)



# MELATONINA E SONNO

- Le BDZ, per chi ha problemi di sonno, peggiorano la risposta clinica, perché bloccano il SCN e la sintesi di melatonina e generano dipendenza.

## MLT versus BENZODIAZEPINES

- Volunteers who took mlt feel asleep almost as quickly as those given bzd.
- Mlt preserves normal sleep architecture.
- Mlt hasn't negative effect on memory and quality of sleep.
- Mlt doesn't lost its effectiveness over time.
- Mlt appear to have no negative effect on the elderly.
- Mlt can be combined with bdz x anxiety-related sleep problems.
- Mlt combined with bzd lessen doses and withdrawal syndrome.
- Mlt is recommended x long-term use.
- Mlt restores the nightly cycle of rest and repair.
- Bzd and alcohol doesn't preserve normal sleep polygraphic pattern.
- They promote a deficiency of REM sleep with memory problems and varying degree of physical and psychic problems.
- Bzd can shortage stages III and IV. (PRIORITY SLEEP) promoting fatigue throughout day and and viral or bacterial infections.
- Bzd lost effectiveness over time presenting withdrawal crisis when stopped.
- Bzd can have side effects in the elderly who present chronic insomnia.
- Bzd must be used x short period

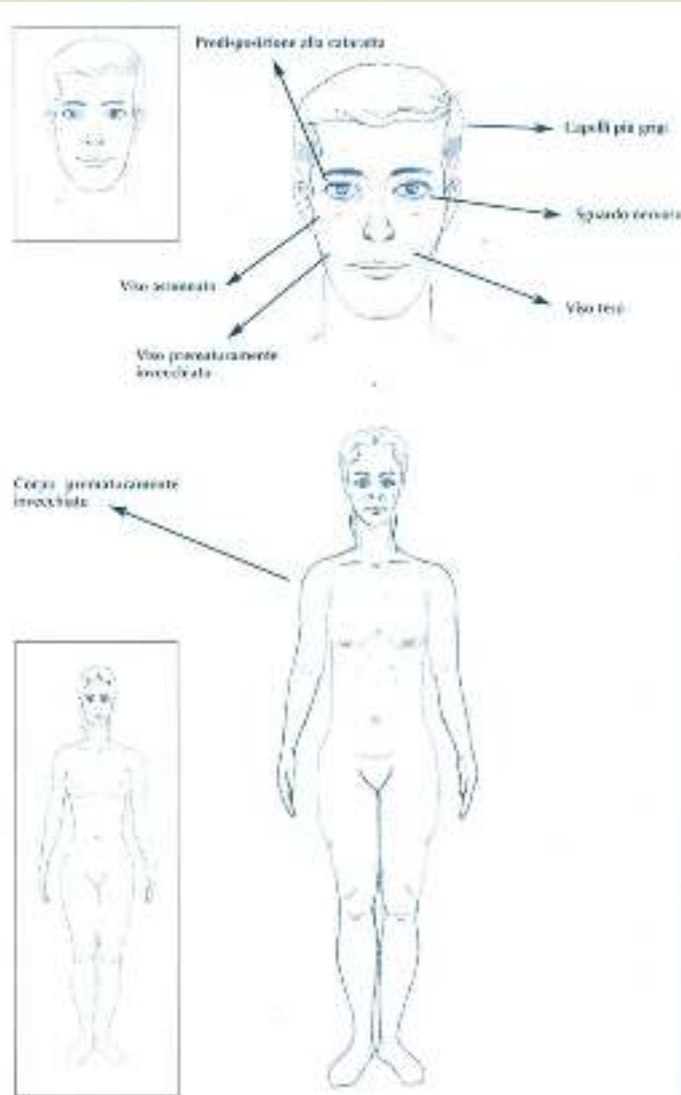
# SEMEIOTICA: TIPO **RICCO** DI MELATONINA

- Al risveglio è rilassato e riposato. Ha la pace interiore.
- Si addormenta facilmente e, se si sveglia, si riaddormenta rapidamente.
- E' calmo e sereno, quando va a letto. Fa delle belle dormite, anche se brevi.
- Di giorno è calmo e si preoccupa raramente: adattabile.
- Ha un aspetto molto più giovanile, della sua età reale.
- E' tranquillo e di buon umore, si preoccupa raramente e affronta bene le difficoltà, con la convinzione che per tutto c'è una soluzione.
- E' l'amico ideale quando ci si sente giù, perché tira su di morale.
- Il suo segreto: mangiare presto e leggero a cena, e non mangiare nulla prima di coricarsi.
- **ASPETTO:** viso riposato, giovanile, tonico e fresco. Colonna vertebrale dritta, corpo disteso dritto e ben proporzionato.
- **CARATTERE:** calmo, sereno, ottimista, scarsa propensione ai pensieri angoscianti, sonno di buona qualità, atteggiamenti rilassati, specialmente nel tardo pomeriggio e la sera.

# SEMEIOICA: TIPO CON **CARENZA DI MELATONINA**

- **ASPETTO:** occhi stanchi e gonfi, occhiaie, borse subpalpebrali, + rughe su viso e corpo, capelli grigi prima del tempo. Viso e corpo prematuramente invecchiato. Sguardo nervoso. Viso assonnato e teso. Dimostra più anni, rispetto all'età. Si alza stanco il mattino.
- **CARATTERE-DISTURBI MENTALI:** insonnia, sonno leggero, agitato e interrotto da pensieri ansiosi, risvegli frequenti con difficoltà ad addormentarsi e riaddormentarsi, assenza di sogni, s. delle gambe senza riposo, maggiori disturbi da jet lag, accentuati quando si cambia fuso orario (sintomo caratteristico), tendenza ad andare a letto tardi la sera e ad alzarsi tardi la mattina, ansia, inquietudine, pensieri negativi, angoscia soprattutto la sera e durante la notte, cattivo umore, nervosismo e aggressività soprattutto al risveglio. Spesso fuma e beve caffè o usa sonniferi.
- **DISTURBI FISICI:** tensione muscolare, maggiore suscettibilità alle malattie C-V: PA alta, disturbi cardiovascolari, bradicardia, obesità, osteoporosi, difese immunitarie basse, eccesso di zuccheri nel sangue e tendenza al diabete.

# CARENZA DI MELATONINA



Mancanza di melatonina. I segni psicologici della carenza sono: ansietà, irruenza, ipersensibilità, pensieri ricorrenti, angoscia.



La vita sregolata di Presley portò il crollo di molti ormoni. In particolare, la carenza di quelli tiroidei e androgeni, nonché l'eccesso di insulina.

# MELATONINA E JET-LAG



- **Il jet-lag è causato, nei viaggiatori che si spostano rapidamente, dalla rottura dei ritmi circadiani a causa di un attraversamento di fusi orari differenti:** assumendo la melatonina ci si può presto riabituare al nuovo fuso.
- Se si affronta un viaggio che comporta il passaggio attraverso oltre 4 fusi orari diversi, prendete **dai 3 a i 6 mg di melatonina**, prima di andare a letto, una volta raggiunta la vostra nuova destinazione e poi continuate a prendere la melatonina la sera per altre 4 notti, finchè, il vostro orologio biologico è completamente regolato al fuso orario. Se vi svegliate troppo presto potete aggiungere dai 1 a 3 mg.
- **Quando tornate a casa** regolate il vostro orologio biologico prendendo ancora dai 3 ai 6 mg di melatonina, all'ora in cui la notte normalmente andate a letto e fate così finchè, non vi siete riabituati al cambiamento di orario.
- I disturbi svaniscono quando il paziente si acclimaterà nel nuovo ambiente.

# MELATONINA: SAD E FIBROMIALGIA

- **DISTURBO AFFETTIVO STAGIONALE-SAD:** disturbo da alterazione dei cicli circadiani, **durante l'inverno, nei climi temperati del nord, nei lunghi periodi di oscurità e spesso associati a depressione.** Più fame, depressione, astenia, .. Terapia con luce e melatonina (Rosenthal, Termon)
- La supplementazione di **melatonina** è utile nella gestione del **DOLORE NEUROPATICO** e nella **FIBROMIALGIA**. I pazienti con FM infatti presentano livelli bassi di melatonina e del suo metabolita urinario 6-sulfatossimelatonina. Effetto analgesico aggiuntivo! (Nutriens 2025).



# DARE UNA MANO ALLA MELATONINA: INCREMENTARE LA PRODUZIONE

- La Griffonia contiene 5HTP, precursore della MLT.
  - La CR favorisce la produzione di MLT.
  - La più alta concentrazione si trova nella frutta e la verdura: uva, ciliege, fragole, noci e riso. L'assunzione di magnesio, aumenta l'attività dell'enzima coinvolto nella sintesi di MLT.
  - Le vitamine B3 e B6 aiutano nella trasformazione di serotonina a melatonina.
  - Durante la giornata esporsi alla luce naturale, sole per almeno 2 ore il mattino.
  - Diminuire l'esposizione alla luce specie blu (tv e cellulari), nelle ore serali.
- Disconnettersi si può, anzi se deve!!! No all'ansia-dovere di trovarsi sempre.** Coricarsi prima di mezzanotte, meglio prima delle 22 e con tutte luci spente, al buio intenso.



**BLUE LIGHT: effetti soppressivi sulla melatonina.**  
Attivare la modalità notturna dopo le 21.00, schermo lontano dal letto ed essere offline 30' prima di dormire



Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans



Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression

# DARE UNA MANO ALLA MELATONINA: INCREMENTARE LA PRODUZIONE

- Si deve dormire all'incirca dalle 7 alle 8 ore, più o meno, a notte per sentirsi bene! Non mangiare dopo le 20.00, niente curry, cibi speziati e piccanti!! Fare un bagno, evitare pasti pesanti, aiuta!!

**Non fare attività fisica cardio-intensa nelle 2 ore prima di andare a dormire, ma si può fare il sesso! 30 minuti di cammino al tramonto!!**

- **Non fumare**, perchè la nicotina spezza il ciclo naturale della melatonina e anche. **Evitate l'eccesso di alcool:** assunto in quantità maggiore la sera, spezza la produzione di melatonina, eliminandone il picco. **E anche la caffeina** fa la stessa funzione! No caffè la sera!

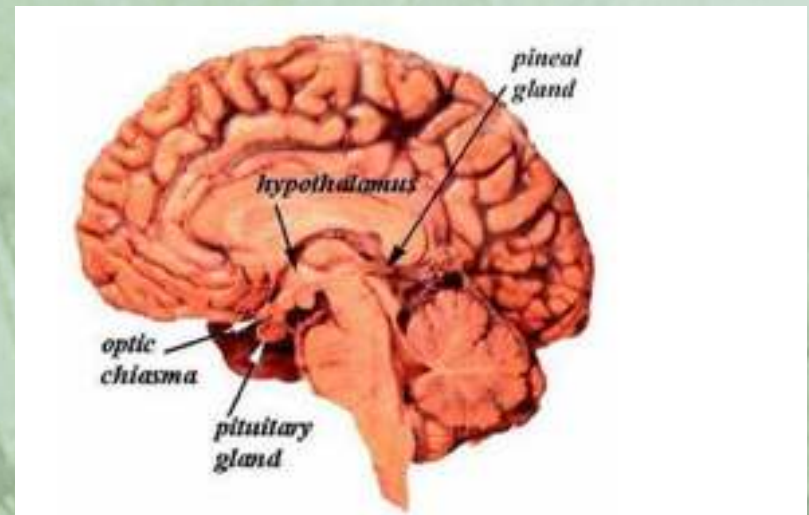
- **Mantenere un peso normale e dieta sana:** l'obesità accorcia la vita, ma è pericolosa, oltre che per il rischio CV, il cancro, il diabete, l'artrosi, „.. perchè altera il normale **ciclo della melatonina**, con danno della regolazione ipotalamica della fame e sazietà. **Cena con proteine leggere, grassi buoni e carboidrati complessi**

# Drugs depleting mlt

- Nsaids.
- Beta-blockers.
- Calcium antagonists or calcium channel blockers.
- Diazepam and alprazolam.fluoxetine.
- Vit b12.
- Caffeine.
- Dexamethasone.
- Alcohol.

# CONCLUSIONI

- La **reputazione della melatonina come molecola anti-aging** è dovuta ad una serie di dati sperimentali che dimostrano che è dotata di capacità immunostimolanti, antiossidanti e favorenti il sonno.
- **Al momento questi dati non sono sufficienti, ad indicare la melatonina come «unico» valido aiuto nella terapia anti-age**, e il suo utilizzo clinico è limitato ai **«disturbi del sonno e del ritmo circadiano, come il jet lag e lavori notturni»**. In commercio è disponibile come integratore alimentare.
- Certo i lavori scientifici e le dimostrazioni sulla melatonina, sono molto eloquenti e suggestivi.
- **Ipotesi su cui proseguire le ricerche e le prossime applicazioni cliniche.**
- **Utile in medicina preventiva e**
- **Personalizzata, rallentando o**
- **Invertendo l'aging.**



# COSA POSSIAMO FARE PER INVECCHIARE IN MODO SANNO?

- Va bene fare la «medicina della longevità», ma
- **NON TRASCURARE ANAMNESI SUL SONNO E SUL BUON RITMO GIORNO-NOTTE E CONSIGLIARE L'USO DELLA MELATONINA!!**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

# Anti-Aging



# Anti-Aging



# Anti-Aging

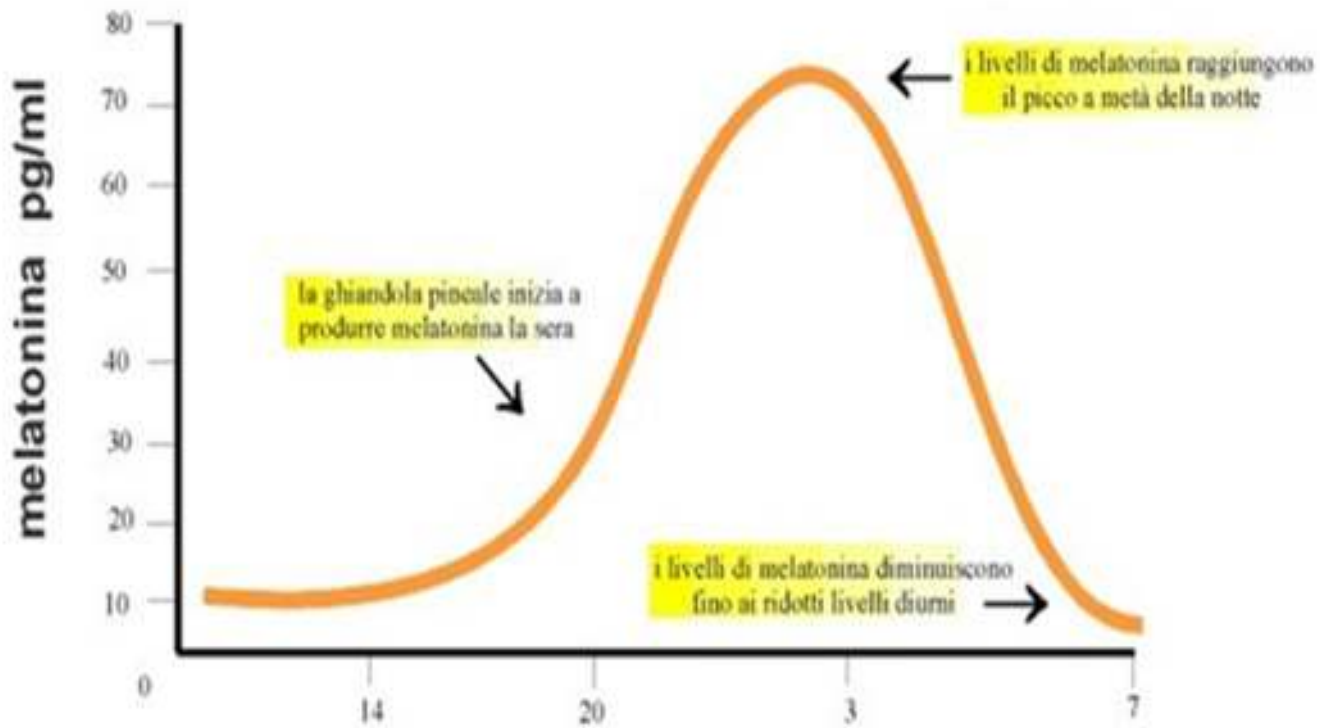


# Anti-Aging



## Conclusions and take home message

- No serious adverse effects
- Main effects drowsiness, decreased sleep latency and increased total sleep
- Vivid dreams
- Nice additional effects
- Try small dose first (0.5mg) and increase to 3-10mg
- Sublingual for the ones having difficulty to fall asleep, time release for the one waking up during the night
- For some people less is better (0-3mg)



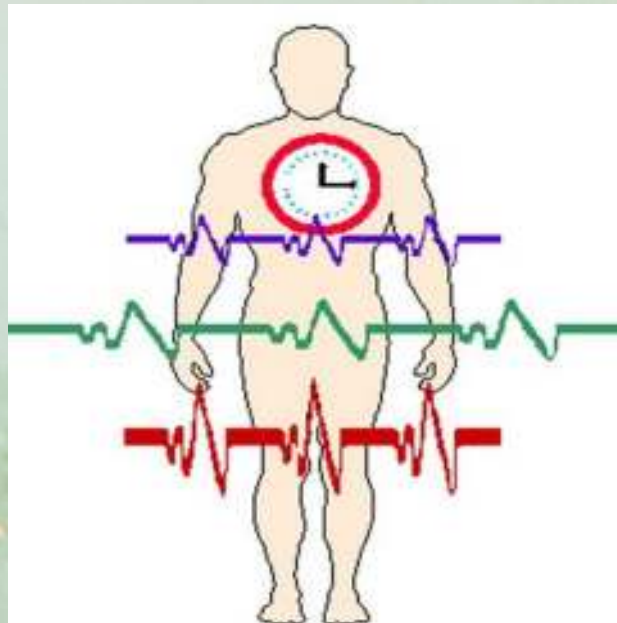
ciclo di produzione della melatonina nelle 24 ore<sup>(5)</sup>.

# Anti-Aging

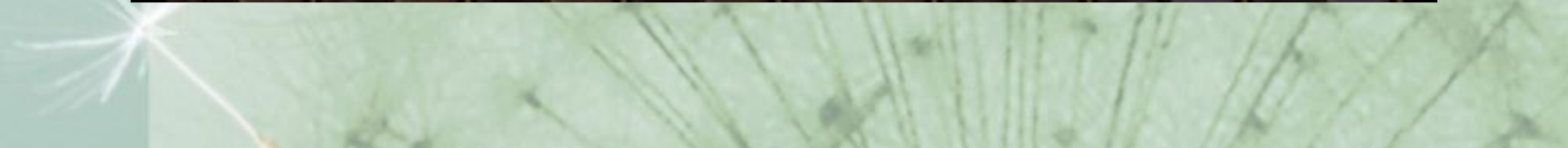


# RITMO CIRCADIANO DELLA PRODUZIONE DI MELATONINA

- Esercita influenza sull'attività cronobiologica dell'organismo, con i ritmi endocrini e non endocrini.
- Ha una sua specifica «curva», che può essere alterata da vari fattori, come le luci blu (schermi TV, Pc e smartphone), dalle benzodiazepine, dai beta bloccanti e da alcuni antidepressivi e antipsicotici.»



Anti-Aging



# MLT e CUTE: AZIONE ANTIOSSIDANTE CUTANEA

- **La melatonina è presente nella pelle!**
- ANCHE IN QUESTO CASO LA LUCE SOLARE PUO' ESSERE DANNOSA, IN QUANTO INIBISCE LA SINTESI DI MELATONINA, NOREPINEFRINA e ACETILCOLINA, OLTRE AD ALTERARE LE BARRIERE IMMUNITARIE DELLA PELLE E A STIMOLARE LA PRODUZIONE DI CORTISOLO, GABA E DOPAMINA. E STIMOLA LA CRESCITA CELLULARE.
- **LA MELATONINA E' UN POTENTE ANTIOSSIDANTE E PROTEGGE IN PARTICOLARE DALLE RADIAZIONI UV.**
- PER LA PREVENZIONE DEI TUMORI CUTANEI, ATTENTI AL SOLE, SOPRATTUTTO DELLE ORE CENTRALI, E USARE CREME CHE CONTENGANO ELEMENTI PROTETTIVI COME OSSIDO DI Zn, o TITANIO e ANTIOSSIDANTI COME VITAMINA A, C ,ed E e MELATONINA. Che aumentano di molto la capacità protettiva della crema.
- Stimola i fibroblasti e migliora il trofismo cutaneo.



SIETE GUFI O ALLODOLE?



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

# Anti-Aging



# Anti-Aging



# Anti-Aging

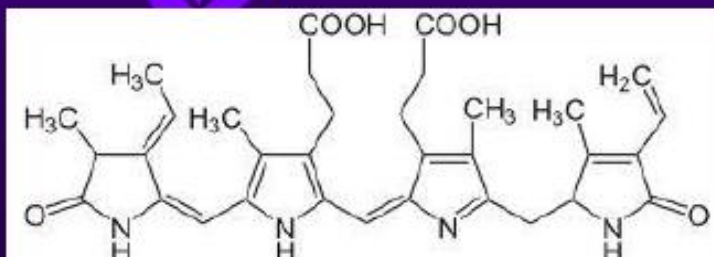
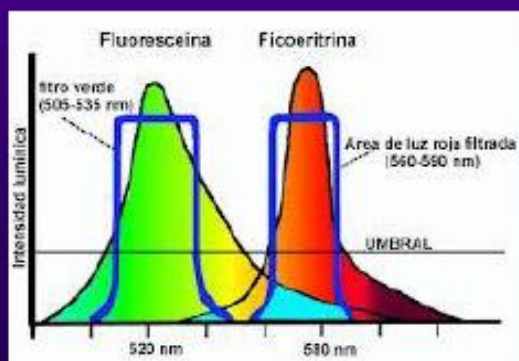


# Anti-Aging



# EFFETTI ANTIOSSIDANTI SULLA CUTE DELLA MELATONINA

- E' stata fatta una valutazione della capacità antiossidante di una emulsione contenente il 0,5% di melatonina utilizzando il test ORAC che si basa sulla capacità di ridurre l'ossidazione della ficoeritrina (molecola fluorescente) quando esposta all'aggressione di radicali liberi:
- l'emulsione contenete melatonina ha dimostrato di essere in grado di ridurre del 20% la degradazione della ficoeritrina rispetto alla stessa emulsione priva di melatonina



# ***EFFETTI IDRATANTI DELLA MELATONINA SULLA CUTE***

- E' stato fatto anche uno studio in doppio cieco utilizzando 30 volontari sani tramite il quale è stata valutata la capacità di aumentare l'idratazione cutanea da parte di una emulsione contenente 0,5% di melatonina rispetto a placebo:
- La valutazione eseguita fino a 150 minuti dopo l'applicazione ha messo in evidenza un incremento della idratazione cutanea approssimativamente del 20% in più nei soggetti trattati con l'emulsione contenente melatonina rispetto a quelli trattati con placebo



## MELATONINA ED USO COSMETICO

**Studi hanno dimostrato che la Melatonina inibisce lo sviluppo dell'eritema solare in seguito all'esposizione a radiazioni UVB.**

**Importanti risultati si sono avuti nel trattamento dermatico della psoriasi e di eczemi topici.**

**Prodotti a base di Melatonina sono utilizzati nel regolare la crescita dei capelli.**

**Dermatologicamente assume importanza l'effetto protettivo che la Melatonina svolge sugli stress ossidativi che sono causa dell'invecchiamento e del degrado cutaneo.**

# CREME GALENICHE VISO CON MELATONINA

## CREMA VISO PER DONNA

- Progesterone micro 1%
- 17-alpha-estradiol o micro 0.1%
- Estriolo micro 0,3%
- Pregnenolone micro 1%
- Melatonina micro 0,2%
- Acido Ialuronico a basso peso molecolare 0,3% (fattore idratante)
- Palmitoyl Heptapeptide-5 (attivatore della sintesi di collagene I e III) sol. 5%
- Tripeptide-10 Citrulline sol 3% (peptide che favorisce l'organizzazione del collagene ne favorisce la sintesi e inibisce metalloproteasi)
- Carnosina (antiossidante) 1%
- Cluster di acqua polarizzata 20% (idratante)
- Ximenynic acid 3% (estratto dai semi di sandalo esercita un effetto tonificante sulla muscolatura sottocutanea)
- Complesso liposomiale di isoflavoni di soia in soluzione 5%
- Base cosmetica q.b. a ml 50

## CREMA VISO DA UOMO

- Progesterone micro 2%
- Testosterone micro 2%
- Crisina 0,3% (inibitore delle aromatasi)
- Dhea micro 2%
- Pregnenolone micro 1,5%
- Melatonina micro 0,2%
- Palmitoyl tripeptide-28 sol. 5% (TGF beta simile)
- Tripeptide-10 Citrulline sol. 3% (peptide che favorisce l'organizzazione del collagene ne favorisce la sintesi e inibisce metalloproteasi)
- Curcumin APS 3% (complesso liposomiale contenente estratto di curcuma ad azione antiossidante)
- Palmitoyl Heptapeptide-5 (attivatore della sintesi di collagene I e III) sol. 5%
- Carnosina 1% (antiossidante)
- Cluster di acqua polarizzata 20% (aumentano della idratazione)
- Base cosmetica q.b. a ml 50



# MELATONINA NELLA PATOLOGIA GASTROESOFAGEA e INTESTINALE

- Trova un uso anche nel reflusso G.E, nella MRGE e nelle faringolaringiti da reflusso.
- È un ormone epifisario, secreto anche dal tessuto extraghiandolare. Studi sperimentali su animali indicano che l'ormone aumenta la concentrazione di acido aminobutirrico e di serotonina nel mesencefalo e nell'ipotalamo ed incrementa l'attività della piridossal-chinasi, enzima coinvolto nella sintesi dell'acido aminobutirrico, della dopamina e della serotonina
- Agisce su sistema nervoso enterico e rilascia i muscoli lisci = IBSs.
- Rilasciata dalle cellule enterocromaffini intestinali porta a meno ansia, e più qualità della vita con minore infiammazione e ossidazione e contrattilità viscerale.

SIETE GUFI O ALLODOLE?



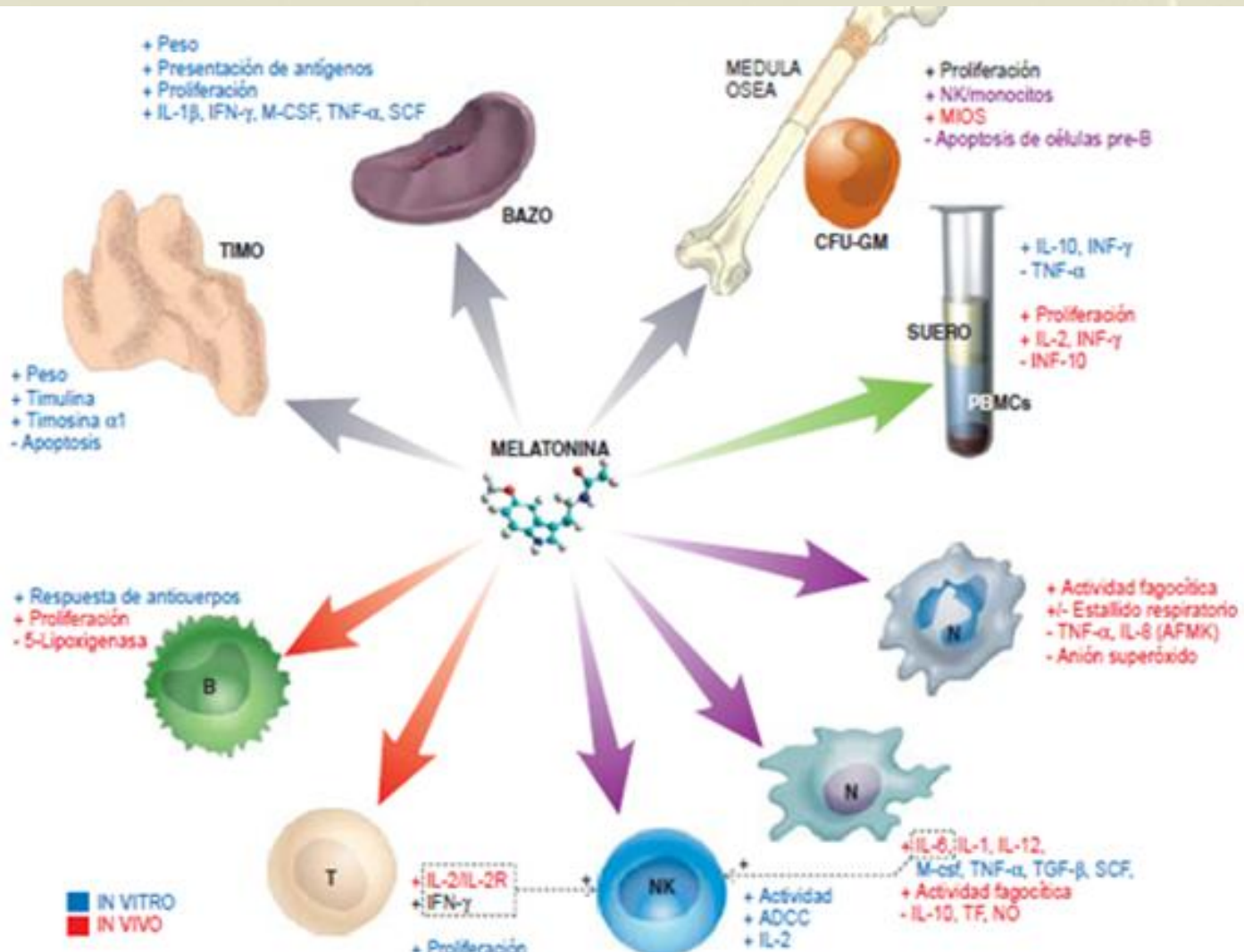
GRAZIE PER L'ATTENZIONE

# Anti-Aging



# Anti-Aging





7. UNA DE LAS FUNCIONES más interesantes de la melatonina es la regulación del sistema inmunitario. Lo han confirmado numerosos trabajos, en los cuales se ha estudiado el efecto de su administración sobre diversos parámetros inmunitarios, tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*. (MEL, melatonina; AFMK, N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-formil-5-metoxiquinuramina; MIOS, sistema de opiáceos estimulados por melatonina; IFN- $\gamma$ , interferón gamma; IL-2, interleucina 2; IL-6, interleucina 6; IL-1, interleucina 1; IL-8,

interleucina 8; IL-10, interleucina 10; IL-12, interleucina 12; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral; SCF, factor de crecimiento de células progenitoras; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta; NO, óxido nítrico; ROI, radicales de oxígeno; T, linfocitos T; B, linfocitos B; NK, células *natural killer*; N, neutrófilos; ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CFU-GM, colonias formadoras de granulocitos y macrófagos; PBMCs, células mononucleares de sangre periférica).

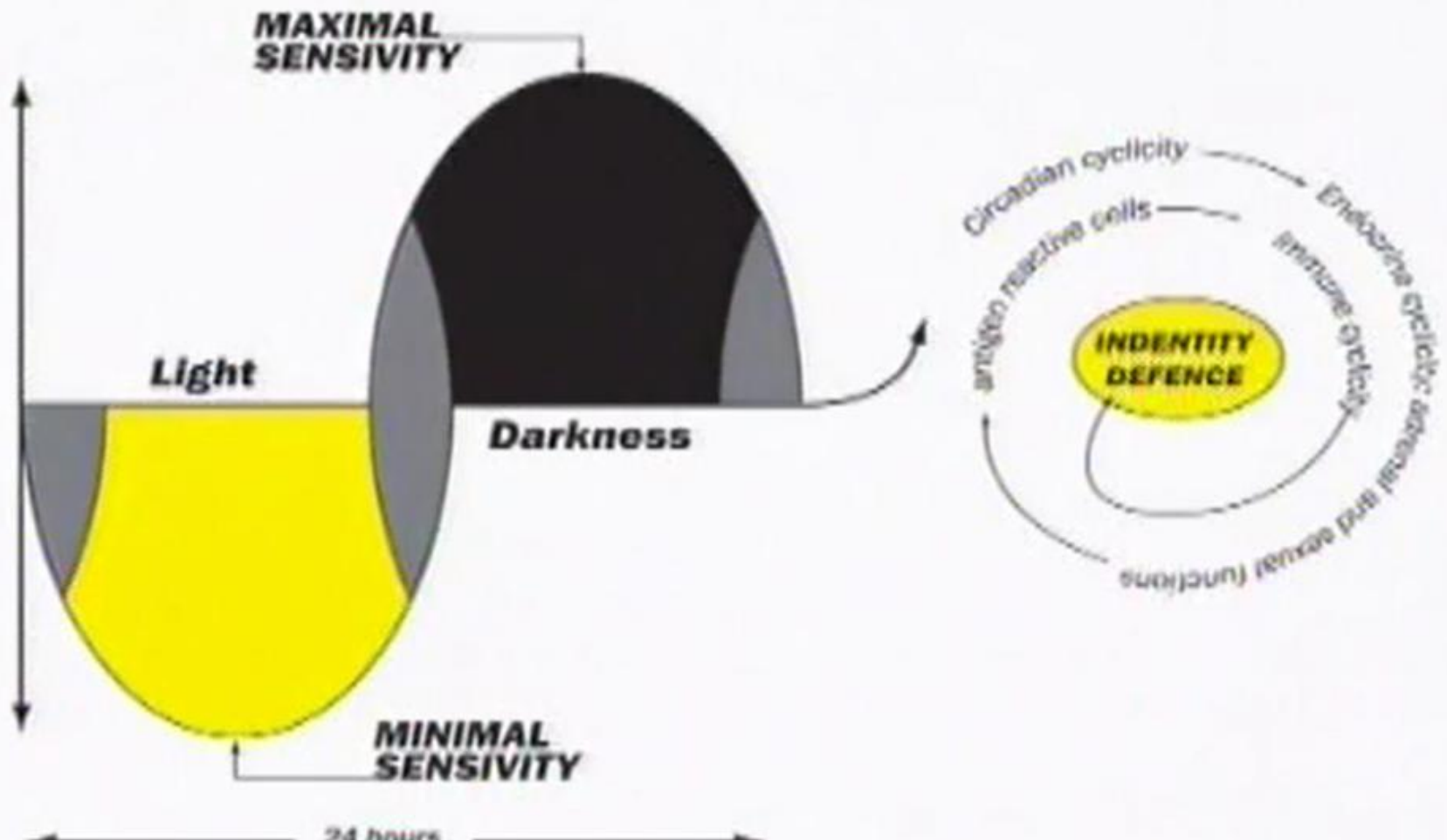
GRAZIE PER L'ATTENZIONE

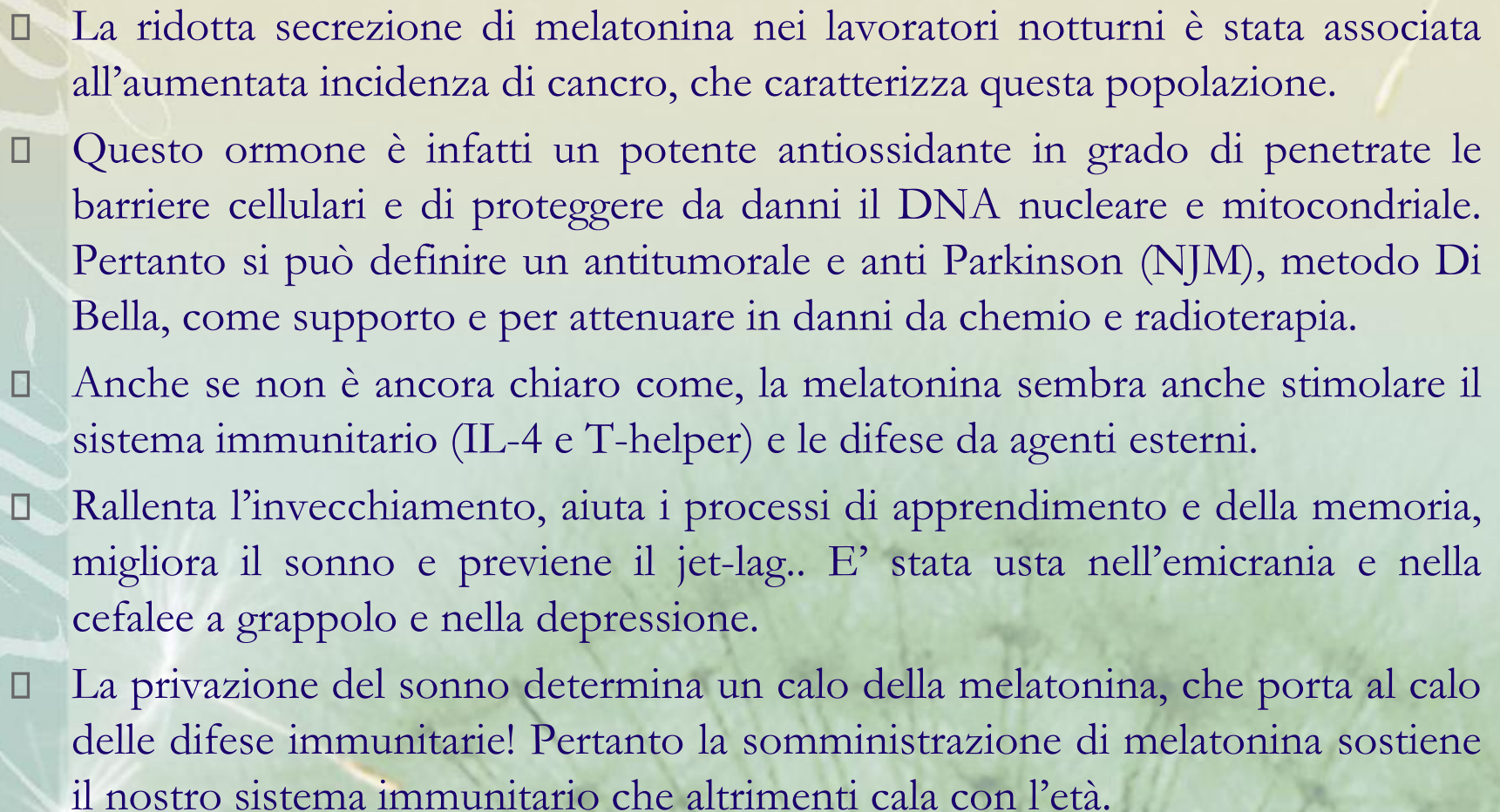


Anti-Aging

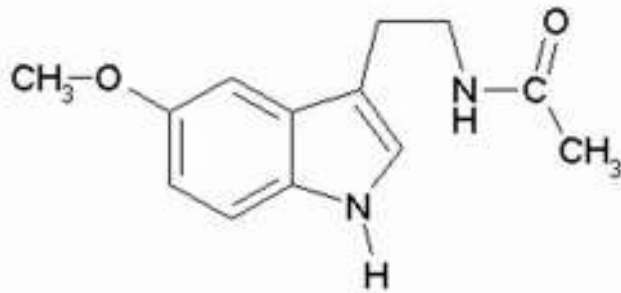
# CICLO SECREZIONE DELLA MELATONINA

**PINEAL CIRCADIAN CYCLICITY PROGRAMS SEXUAL AND IMMUNE FUNCTIONS**

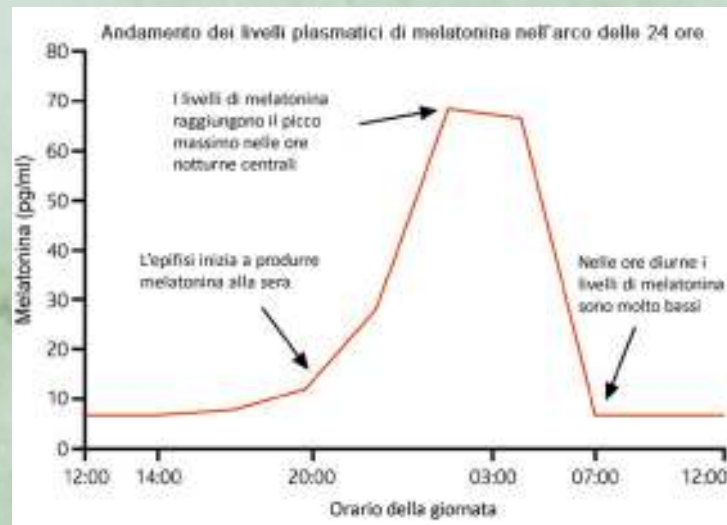
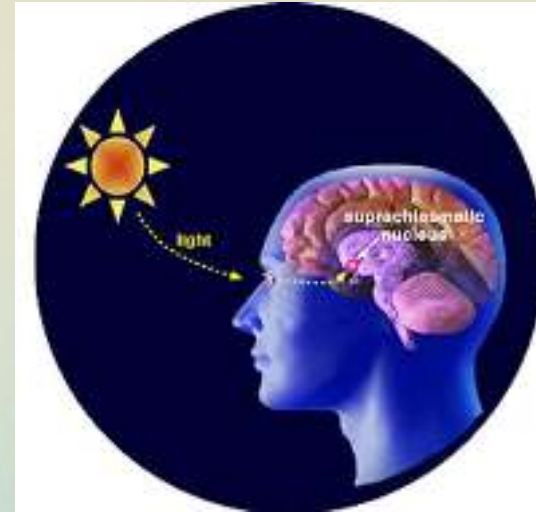


- 
- Melatonin
- La ridotta secrezione di melatonina nei lavoratori notturni è stata associata all'aumentata incidenza di cancro, che caratterizza questa popolazione.
  - Questo ormone è infatti un potente antiossidante in grado di penetrare le barriere cellulari e di proteggere da danni il DNA nucleare e mitocondriale. Pertanto si può definire un antitumorale e anti Parkinson (NJM), metodo Di Bella, come supporto e per attenuare i danni da chemio e radioterapia.
  - Anche se non è ancora chiaro come, la melatonina sembra anche stimolare il sistema immunitario (IL-4 e T-helper) e le difese da agenti esterni.
  - Rallenta l'invecchiamento, aiuta i processi di apprendimento e della memoria, migliora il sonno e previene il jet-lag. E' stata usata nell'emicrania e nella cefalea a grappolo e nella depressione.
  - La privazione del sonno determina un calo della melatonina, che porta al calo delle difese immunitarie! Pertanto la somministrazione di melatonina sostiene il nostro sistema immunitario che altrimenti cala con l'età.

# MELATONINA



Melatonina

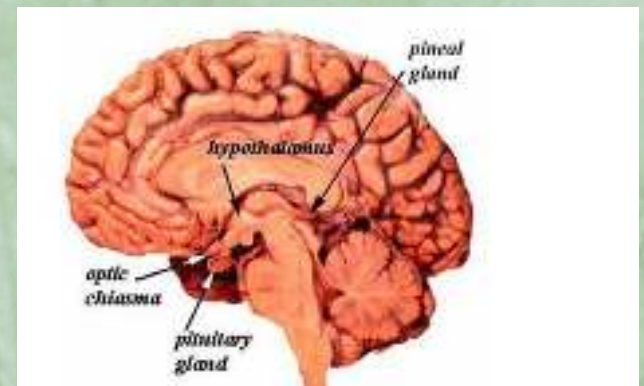


# MELATONINA: MON AMOUR

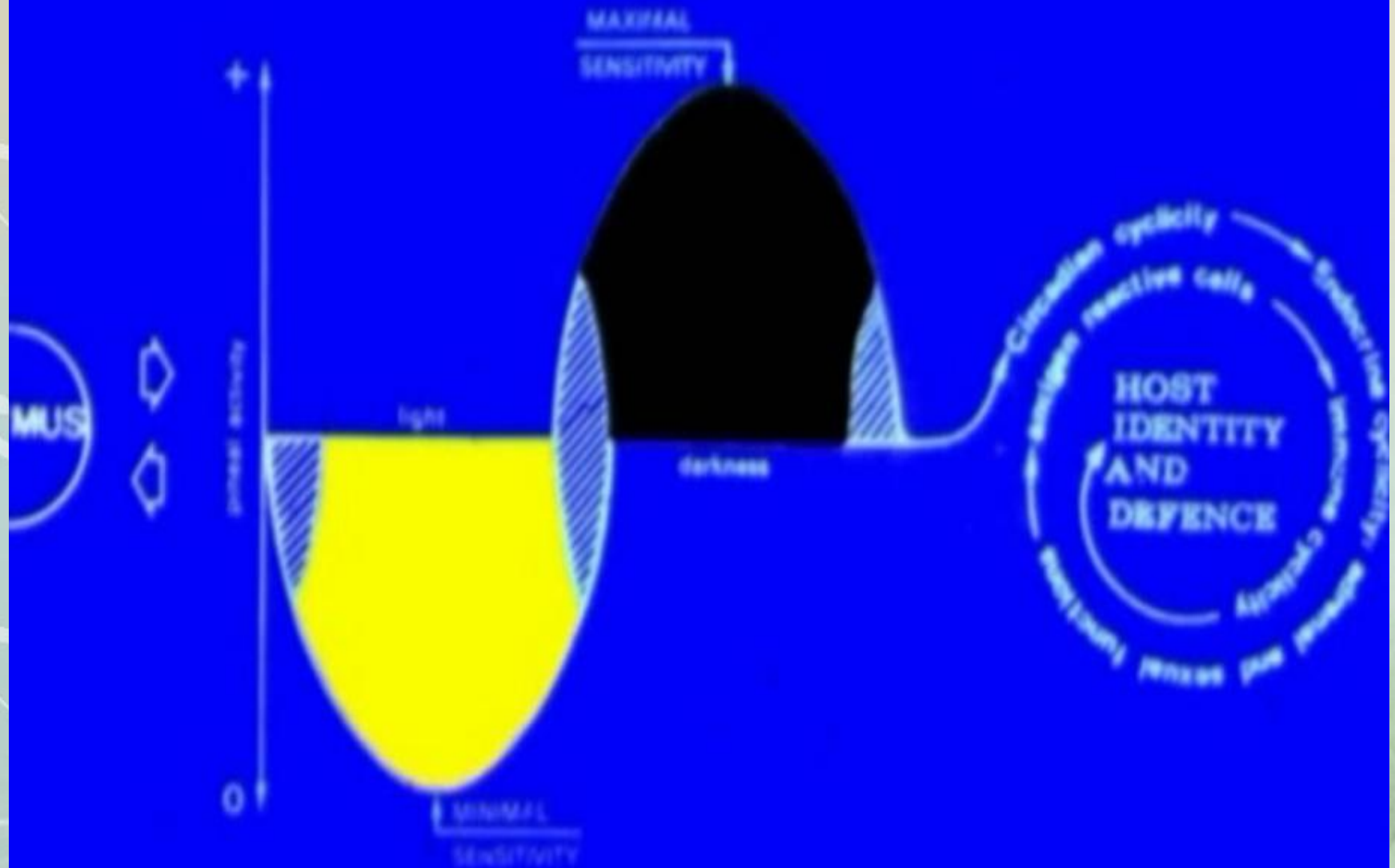
- Massima produzione in giovane età, rimane stabile fino ai 35-40 anni e poi si riduce progressivamente con l'invecchiamento
  - I valori di melatonina nell'organismo sono inversamente proporzionali allo stato ossidativo dell'individuo: meno ce n'è, più le arterie rischiano, visto che la melatonina riduce l'ossidazione dei lipidi e può diminuire l'infiammazione.
  - Protegge dall'arteriosclerosi e dal danno alle arterie.
  - Abbassa la PA, soprattutto nelle ore notturne, in cui si possono verificare puntate ipertensive, legate alle apnee e può limitare gli effetti tossici sul cuore di alcune terapie.
  - Senza effetti collaterali, anche dopo somministrazioni prolungate.
1. Assumerla tra le 20:00 e le 24:00, meglio comunque se in prossimità del riposo notturno. Non viene somministrata, come erroneamente viene pubblicizzato, per il riposo notturno, ma per la sua azione di direttore dell'orchestra ormonale dell'organismo ed in virtù della sua azione anti-stress.

# CONCLUSIONI

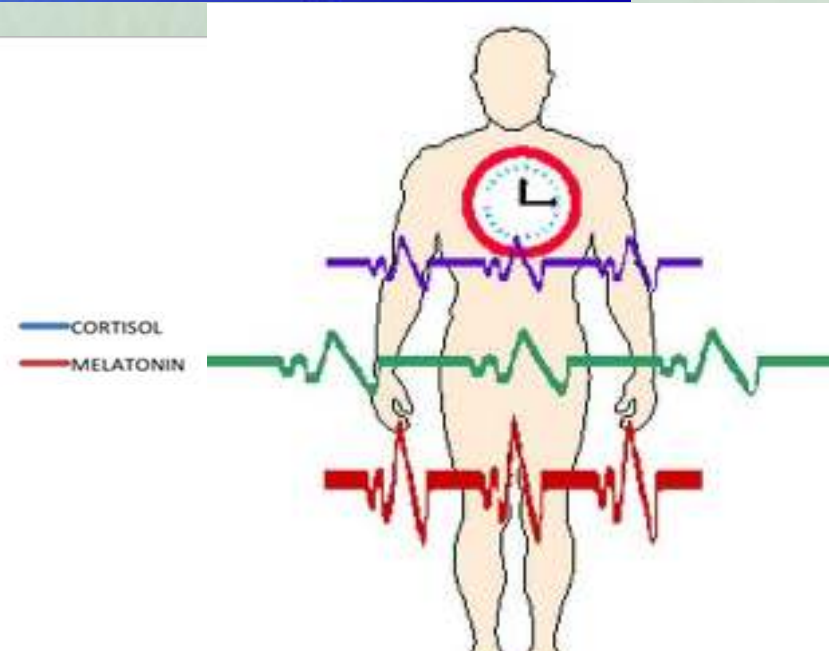
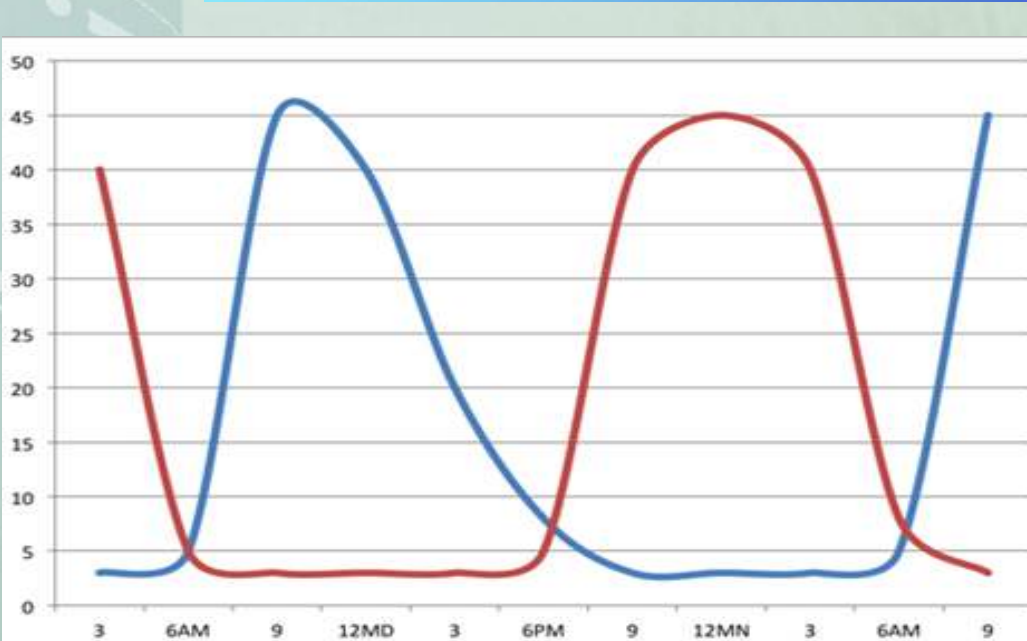
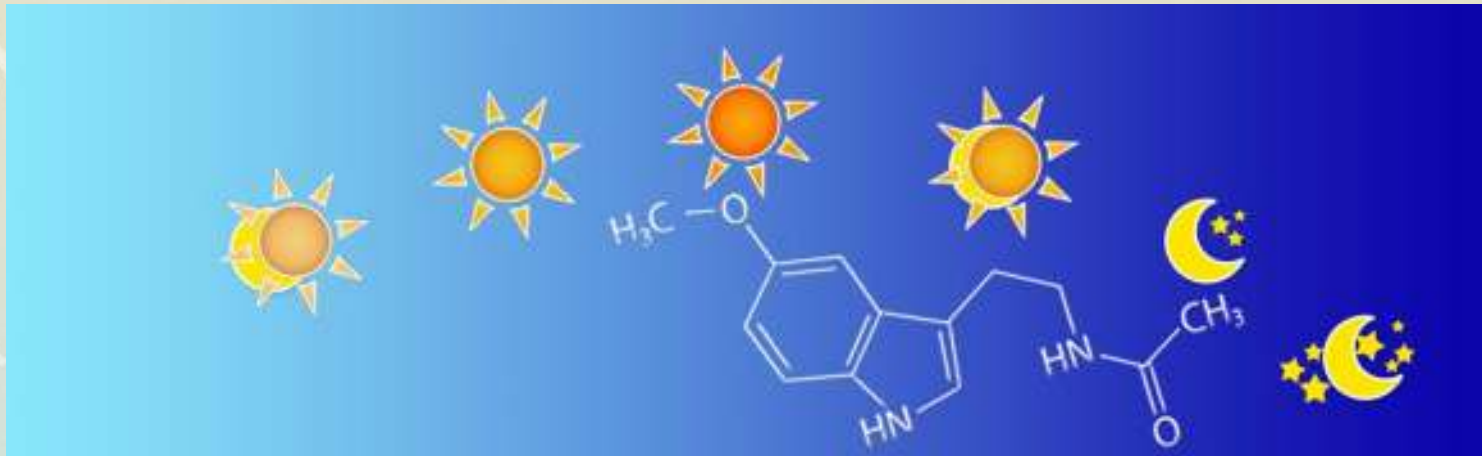
- La reputazione della melatonina come molecola anti-age è dovuta ad una serie di dati sperimentali che dimostrano che è dotata di capacità immunostimolanti, antiossidanti e favorenti il sonno.
- Al momento questi dati non sono sufficienti ad indicare la melatonina come un valido aiuto nella terapia anti-age, e il suo utilizzo clinico è limitato ai disturbi del sonno e del ritmo circadiano, come il jet lag.
- In commercio è disponibile come integratore alimentare.
- Certo i lavori e le dimostrazioni del prof. Pierpaoli, del prof Di Bella del prof Fauteck e di altri sulla melatonina, sono molto eloquenti e suggestivi ed a me sembrano molto logici e realistici ed ipotesi su cui proseguire le ricerche e prossime applicazioni cliniche.



# Pineal circadian cyclicality programs sexual and immune functions



# CRONOBIOLOGIA

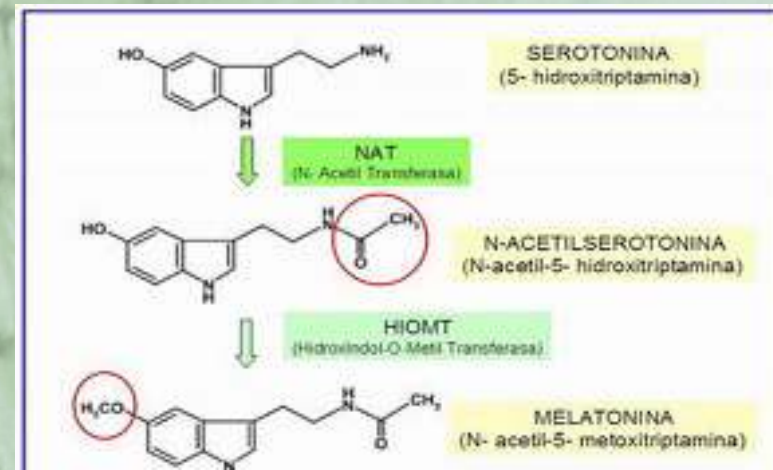


# INFORMAZIONI SENSORIALI

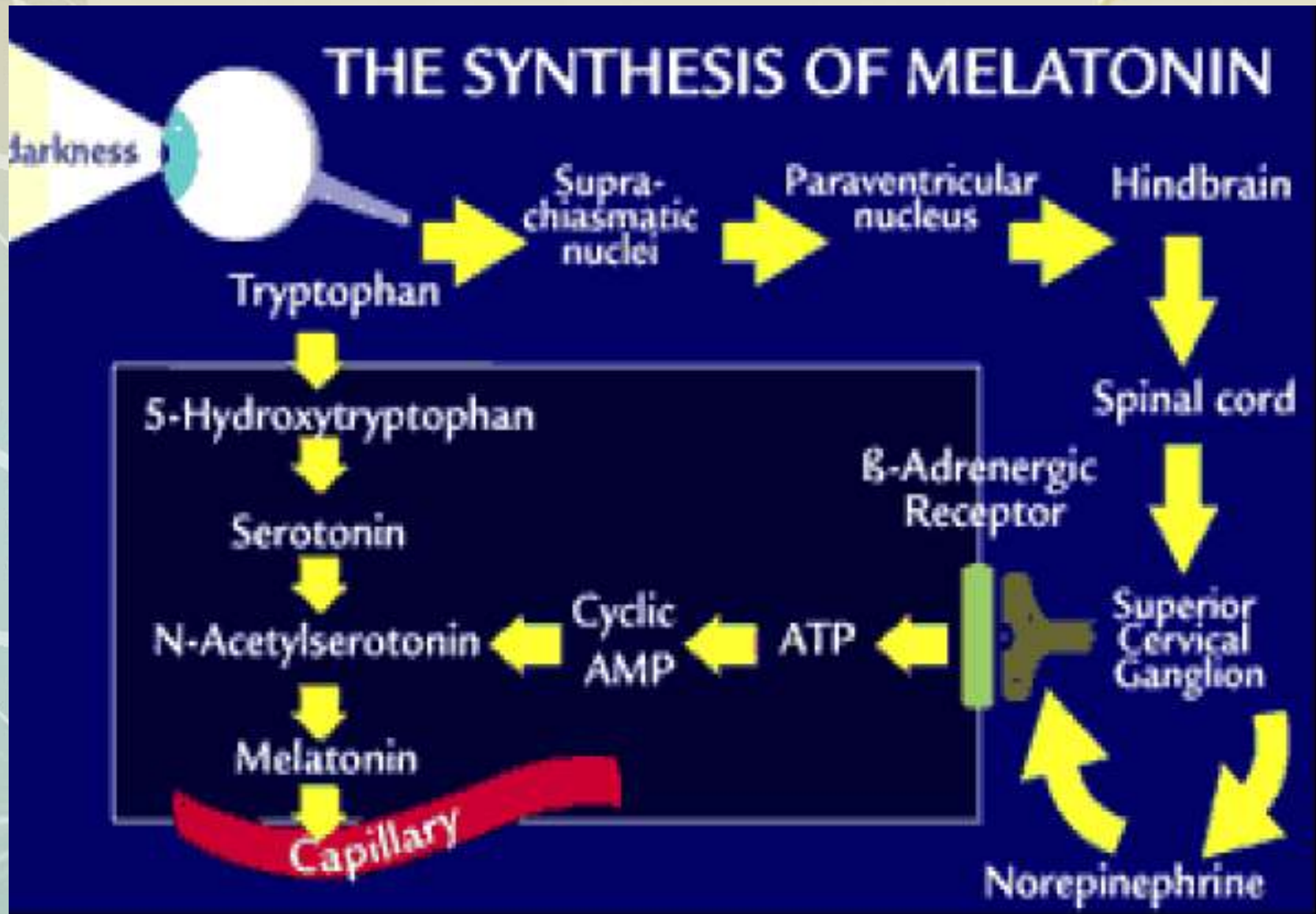
- ❑ **POSITIVE:** emotivamente di attrazione, permettono la crescita e la riproduzione: insulina, estrogeni, testosterone, DHEA e ormoni tiroidei. Spesso a partenza dal cibo. Anabolismo.
- ❑ **NEGATIVE:** emotivamente tradotte in paura e rifiuto, che danno luogo a chiusura dei sistemi biologici, con conservazione dei processi di crescita e sintesi. E' la classica risposta da stress mediata da adrenalina combattimento/fuga e da cortisolo, soppressione del sistema immunitario, del tessuto osseo, di quello muscolare e del cervello, con conseguente depressione. Catabolismo!
- ❑ Questi ormoni, fondamentali per la vita e la regolazione metabolica, da soli non sarebbero in grado di garantire la totale flessibilità metabolica nell'uomo: per questo esistono una serie di «ORMONI MINORI» che garantiscono un equilibrio dinamico e un adattamento ottimale. Tra cui la Melatonina.

# LA GHIANDOLA PINEALE ED AGING

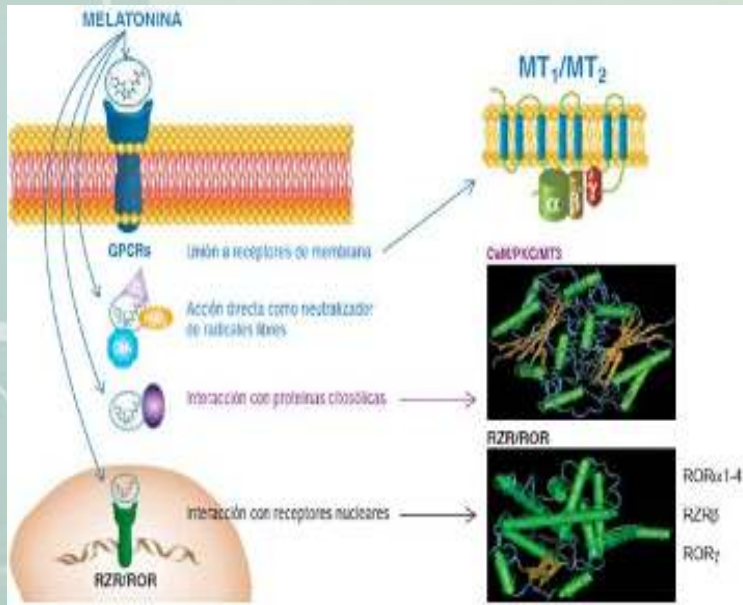
- E' il «regolatore dei regolatori» e contribuisce a controllare ed armonizzare il nostro sistema endocrino e ormonale, per proteggere la specie e il patrimonio genetico, per la riproduzione.
- Se si perde la ciclicità, ossia la capacità di adattarsi ai ritmi giornalieri della vita si invecchierà più rapidamente e si morirà prima del tempo.
- La carenza di melatonina dell'anziano causa desincronia e invecchiamento.  
Ritmo nullo!
- **Messaggio:** integrare i livelli di melatonina, quando iniziano a diminuire ad una certa età, per rallentare il processo di invecchiamento e il deterioramento della funzione sessuale e immunitaria.



# LA SINTESI DELLA MELATONINA



# RECETTORI DELLA MELATONINA



## Melatonin Receptors: types, distribution and Pharmacology

Receptor (Previous Name)	MT <sub>1</sub> (ML <sub>1A</sub> , Mel <sub>1a</sub> )	MT <sub>2</sub> (ML <sub>1B</sub> , Mel <sub>1b</sub> )	MT <sub>3</sub> (ML <sub>2</sub> )
Transduction Mechanism	Adenylate cyclase (G <sub>i</sub> )	Adenylate cyclase (G <sub>i</sub> )	PI turnover (G <sub>q/11</sub> )
Location	SCN, pars tuberalis, hypothalamus, kidney	Retina, hippocampus	Hamster/mouse brain, kidney, testes
Selective Agonists	None reported	-	None reported
Selective Antagonists	None reported	<a href="#">DH 97 (1218)</a> <a href="#">4-P-PDOT (1034)</a> <a href="#">Luzindole (0877)</a> (19-fold selective)	None reported
Non-selective Ligands	<a href="#">6-Chloromelatonin (0443)</a> (agonist) <a href="#">2-Iodomelatonin (0737)</a> (agonist)	<a href="#">6-Chloromelatonin (0443)</a> (agonist) <a href="#">2-Iodomelatonin (0737)</a> (agonist)	<a href="#">6-Chloromelatonin (0443)</a> (agonist) <a href="#">2-Iodomelatonin (0737)</a> (agonist) <a href="#">Prazosin (0623)</a> (antagonist)

# MELATONINA ED AGING

## RELATIONSHIP BETWEEN MELATONIN SECRETION AND AGING

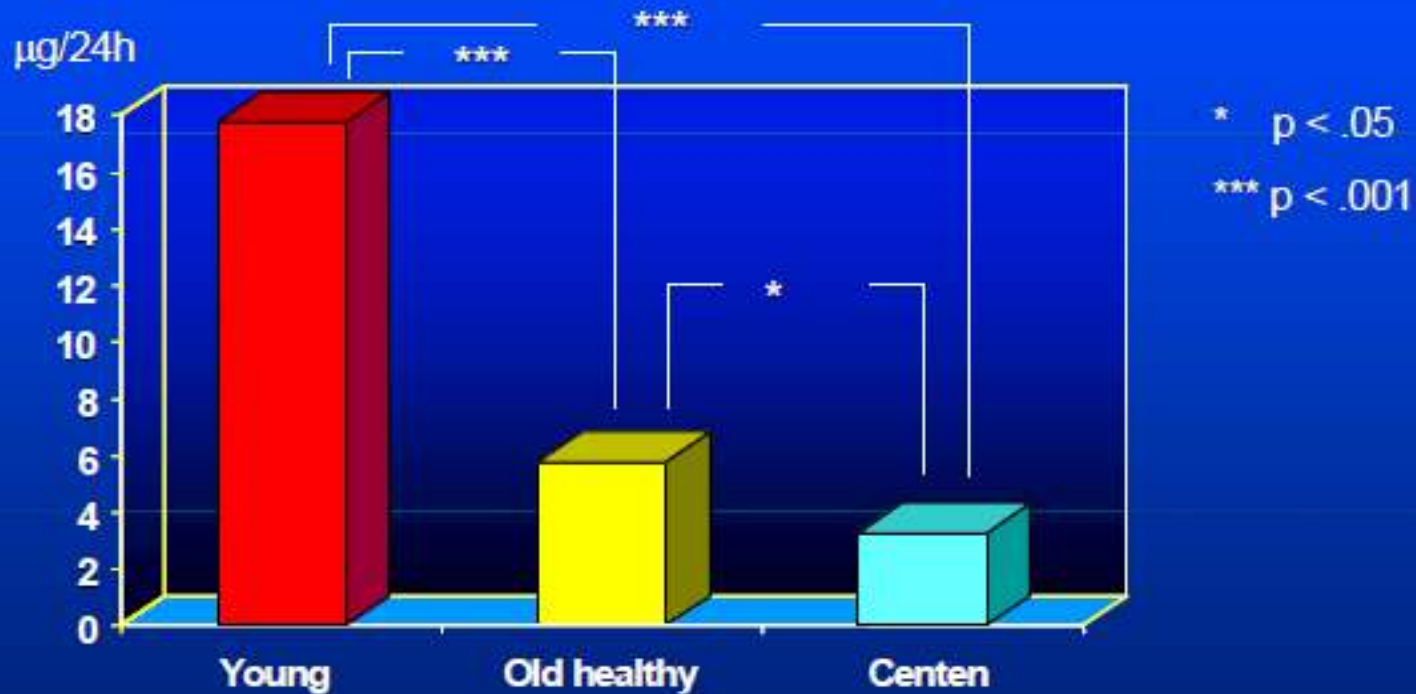
- C Melatonin declines with aging
- C Pineal calcification increases with aging
- C Melatonin administration (or pineal extracts) prolong life span in mice
- C Grafting of young pineal to old mice increases survival
- C Melatonin is a potent free radical scavenger
- C Melatonin (via AVT) increases slow wave sleep
- C Pinealectomy facilitates the onset of abnormal involuntary movements
- C Pinealectomy reduces hypothalamic opioid concentrations
- C Pinealectomy disrupts opioid peptide rhythms
- C Pinealectomy produces disinhibition of the HPA axis

# QUANTO PESANO SULLA SALUTE I TURNI DI NOTTE!

- L'alterazione costante dei ritmi del sonno può diventare un fattore che altera la regolazione degli "orari" del Dna, influenzando sulla naturale sincronia e, quindi, sul benessere totale del corpo. Per questo, sempre secondo la ricerca, i **turnisti** sarebbero a maggior rischio di squilibri ormonali, di alterazioni dell'umore, di comparsa di diabete di tipo 2, oltre che maggiormente soggetti a patologie cardiovascolari come l'infarto. Non mancano infine le **ripercussioni del lavoro notturno e delle alterazioni dei ritmi circadiani sulla patologia oncologica**. Secondo uno studio apparso su **American Journal of Preventive Medicine** la causa della maggior incidenza e dell'aumento della mortalità in questa popolazione sarebbe da ricercare nell'alterazione dei ritmi del sonno, per almeno cinque anni.



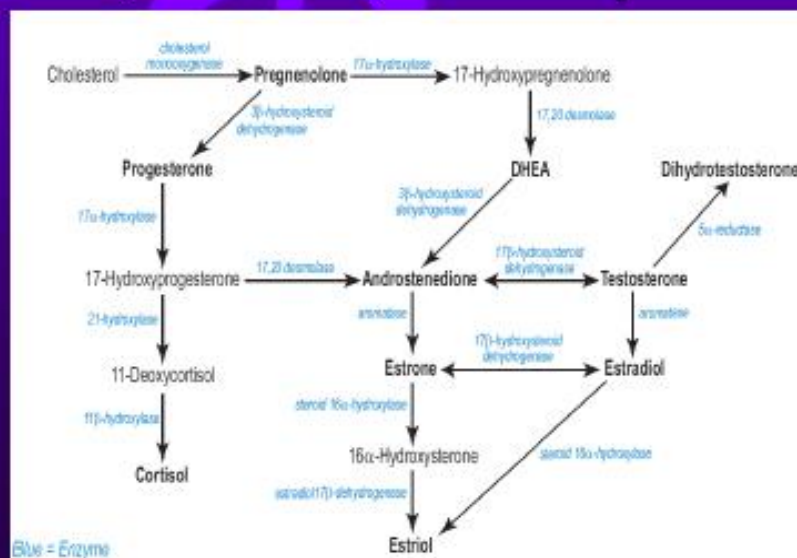
## TOTAL aMT6s EXCRETION RATE



Magri et al, *J Pin Res*, 36: 256; 2004

# GLI ORMONI PRINCIPALMENTE COINVOLTI NEL PROCESSO DI INVECCHIAMENTO CUTANEO SONO

- Pregnenolone (precursore di tutti gli ormoni steroidei è lui stesso a struttura steroidea, viene sintetizzato nei mitocondri a partire da colesterolo)
- Dhea (Deidroepiandrosterone, viene sintetizzato a partire da pregnenolone , rappresenta il passaggio successivo nella sintesi degli ormoni steroidei)
- Estrogeni (Estradiolo, Estriolo, Estrone)
- Melatonina
- Testosterone
- Progesterone
- Cortisolo
- Insulina



# MELATONINA E SONNO

- Le BDZ, per chi ha problemi di sonno, peggiorano la risposta clinica, perché bloccano il SNC e la sintesi di melatonina e generano dipendenza.

## MLT versus BENZODIAZEPINES

- Volunteers who took mlt feel asleep almost as quickly as those given bzd.
- Mlt preserves normal sleep architecture.
- Mlt hasn't negative effect on memory and quality of sleep.
- Mlt doesn't lost its effectiveness over time.
- Mlt appear to have no negative effect on the elderly.
- Mlt can be combined with bdz x anxiety-related sleep problems.
- Mlt combined with bzd lessen doses and withdrawal syndrome.
- Mlt is recommended x long-term use.
- Mlt restores the nightly cycle of rest and repair.
- Bzd and alcohol doesn't preserve normal sleep polygraphic pattern.
- They promote a deficiency of REM sleep with memory problems and varying degree of physical and psychic problems.
- Bzd can shortage stages III and IV. (PRIORITY SLEEP) promoting fatigue throughout day and and viral or bacterial infections.
- Bzd lost effectiveness over time presenting withdrawal crisis when stopped.
- Bzd can have side effects in the elderly who present chronic insomnia.
- Bzd must be used x short period

## Conclusions and take home message

- No serious adverse effects
- Main effects drowsiness, decreased sleep latency and increased total sleep
- Vivid dreams
- Nice additional effects
- Try small dose first (0.5mg) and increase to 3-10mg
- Sublingual for the ones having difficulty to fall asleep, time release for the one waking up during the night
- For some people less is better (0-3mg)

# QUANTO PESANO SULLA SALUTE I TURNI DI NOTTE!

- Lavorare di notte non è indifferente per l'organismo umano. Lo stravolgimento dei ritmi sonno-veglia può infatti avere ripercussioni pesanti, e non solo sul fronte della qualità della vita ma anche perché col tempo può inficiare il benessere degli organi. Lo prova una serie di ricerche, l'ultima delle quali, arriva dal Centro del Sonno del Surrey ed è stata pubblicata sulla rivista dell'Accademia delle Scienze Americana Pnas.
- Lo studio dimostra come il classico lavoro del turnista sarebbe in grado di creare problemi a livello molecolare, che sarebbero amplificati nella loro negatività, dal fatto che si lavora di notte.



# COME RESTARE GIOVANI CON LA MELATONINA

- ❑ La melatonina agisce ripristinando la funzionalità della ghiandola pineale e in tal modo ristabilisce l'equilibrio fisiologico necessario per mantenere la salute, come da giovani.
- ❑ Assumere melatonina è una terapia di fondo e non sintomatica, che agisce a vari livelli nel nostro organismo!
- ❑ Assumendo la melatonina possiamo rafforzare il funzionamento della pineale e prevenirne i guasti! Si riposa e non si invecchia rapidamente.
- ❑ Iniziare ad assumerla, dai 40-45 anni, precocemente.
- ❑ E' una sostanza sicura: effetti collaterali, solo ad alte dosi come sonnolenza, calo del tempo di addormentamento, più sonno, più sogni, più memoria dei sogni. Calo temperatura corporea, dona azione che calma, non dà sonnambulismo. Non dà dipendenza! Come le BNZ.

# MELATONINA: CRONOBIOLOGIA

## REGOLATRICE

**Regola i cicli fisiologici, funzionali e comportamentali.**

Se esiste un orologio biologico, ciò che ne determina i movimenti è senza dubbio la melatonina.

**Scandisce** il ritmo del **sistema circadiano**, da cui dipende la **secrezione ormonale**, grazie ad un collegamento neuronale che coinvolge la retina, l'ipotalamo e la ghiandola pineale.

Gli ormoni sono molecole messaggere, che fanno corrispondere ad ogni stimolo un'adeguata risposta.

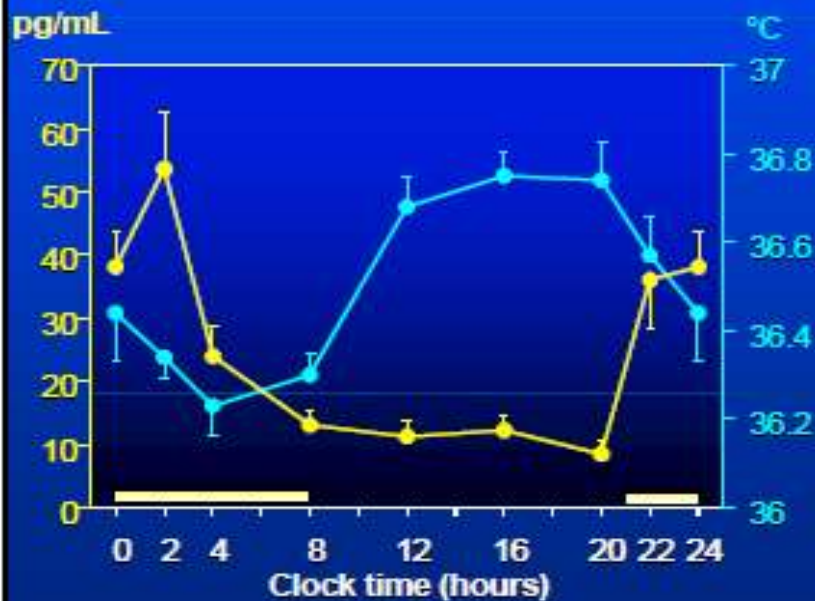
Nulla di cui sorprendersi, quindi, se con la melatonina è possibile intervenire su fame, sete, variazione della temperatura corporea, ecc. Indicatori, questi, che hanno pesantemente a che fare con **stress e capacità di concentrazione**.



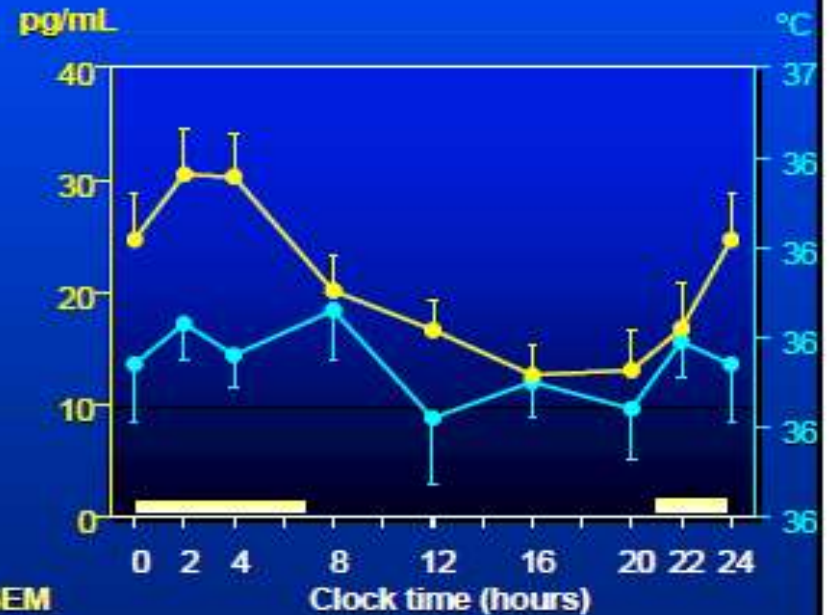
# RITMO MELATONINA E TEMPERATURA

## PLASMA MELATONIN (●) AND ORAL TEMPERATURE (●) CIRCADIAN RHYTHMS

HEALTHY YOUNGS (n=14)



ELDERLY SUBJECTS (n=14)



$\bar{x} \pm \text{SEM}$

## CONCLUSIONS

The age-related decrease of melatonin secretion is well evident also in long living subjects; indeed, the total excretion rate of aMT6s, the major metabolite of melatonin, clearly declined with age.

However, a certain maintenance of the circadian periodicity of melatonin secretion was found in centenarians but not in aged controls.

Since melatonin plays an important role as endogenous synchronizer and as free radical scavenger, the persistence of the circadian organization of melatonin secretion could be of great interest in successful aging.

# MELATONINA E SONNO

## MLT and SLEEP

- **Action:**
- -phase-shift of the endogenous circadian pacemaker.
- -reduction in core body temperature.
- -direct action on somnogenic structures of the brain.
- **Effects:**
- -reduces time to fall asleep.
- -increases actual time sleep.
- -lengthens REM phase
- -increases quality of sleep(deep or slow wave sleep).
- -reduces number of night awakening.
- -even fractions of mlt enhance sleep.

# DARE UNA MANO ALLA MELATONINA

- ❑ Non è detto che se prendete la melatonina, poi potete trascurare il vostro corpo e abusarne impunemente!
- ❑ Mantenere uno stile di vita sano! Ma il vostro corpo lavora meglio quando segue il suo ritmo naturale del sonno-veglia. Mantenere dei ritmi ragionevolmente normali per gli ormoni, aiuterà a conservare il funzionamento del corpo al suo massimo livello! Il sonno è fondamentale per la salute ed ha un effetto ristoratore, sia sul corpo che sulla psiche.
- ❑ Farmaci da evitare o moderare: FANS, i betabloccanti, le benzodiazepine, i neurolettici durante il giorno, la clonidina e il litio. Anche carenze ormonali come E2, per la donna ed androgeni, andrebbero riequilibrati.



## *LE CONSEGUENZE SONO*

- Dopo i 30 anni: la pelle comincia a perdere elasticità tono e lucentezza si riduce la capacità di trattenere liquidi
- Dopo i 40 anni: compaiono le prime rughe, si riduce il rinnovamento cellulare, si assottiglia il film idrolipidico, diminuisce l'elasticità della matrice extracellulare e la conseguente sintesi di collagene ed elastina
- Dopo i 50 anni: calo ulteriore e drastico della matrice extracellulare con conseguente aggravamento delle rughe, aumento della disidratazione ed assottigliamento della cute



**L'azione topica della Fitomelatonina è dovuta al suo facile assorbimento transdermico.**

**Studi dimostrano il suo accumulo a livello dello strato corneo**

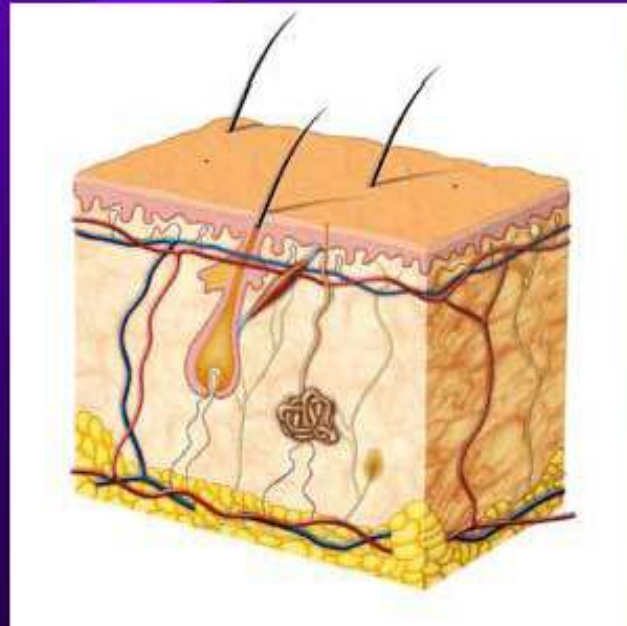
**Accumulo che ne assicura un'azione prolungata nel tempo**

**Quindi l'applicazione topica di prodotti a base di Fitomelatonina permette di avere un effetto a lunga durata.**

**Ciò ne favorisce l'uso nell'ambito cosmetico**

# ***GLI ORMONI INFLUENZANO PROFONDAMENTE LO STATO DI SALUTE DELLA PELLE***

- Tutti e tre gli strati cutanei (epidermide, derma, ipoderma) sono regolati nelle loro funzionalità metaboliche dalla presenza di ormoni
- Nella pelle si ritrovano recettori specifici per i seguenti ormoni:
  - Estradiol o
  - Progesterone
  - Testosterone
  - HGH
  - T4 → T3
  - Melatonin



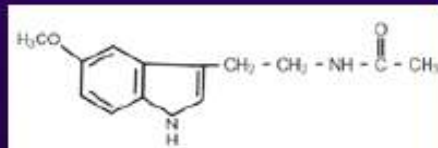
**CON L'AVANZARE  
DELL'ETA' SI VERIFICA  
UNA GRADUALE E  
PROGRESSIVA  
DIMINUZIONE DEI LIVELLI  
ORMONALI  
NELL'ORGANISMO  
COMPRESA LA PELLE**



FarmaciaMetalla  
milano

# MELATONINA

- Ormone secreto dalla ghiandola pineale in diversi quantitativi a seconda del ciclo sonno veglia
- Assieme ad altre sostanze di natura indolica (metossitriptamina, metossitriptofolo, acido metossindolacetico) esercita una azione modulatoria sul sistema immunitario
- Induce un aumento della idratazione e della elasticità cutanea
- Non sono note reazioni avverse da Melatonina anche se somministrata ad alte dosi



## MELATONINA E USO COSMETICO

**Per la sua azione antiossidante la Fitomelatonina può essere utilizzata nel trattamento dell'invecchiamento cutaneo.**

**E' infatti noto che in tale processo i radicali liberi rivestono un ruolo di primaria importanza.**

**La Fitomelatonina combatte molto efficacemente i Radicali liberi.**

**Per svolgere questa funzione antiossidante la Melatonina può essere assunta sia per via sistemica che per via TOPICA.**

# ESEMPIO DI MENU' GIORNALIERO PER AUMENTARE LA PRODUZIONE DI MELATONINA

- ❑ COLAZIONE: 1 tazza di infuso di menta e verbena. 1 fetta di pane di grano germogliato a lievitazione naturale, 1 velo di burro chiarificato e 1 cucchiaino di composta di frutta biologica, senza zucchero ed 1 banana.
- ❑ SPUNTINO: 1 tazza di infuso di semi di finocchio e 1 frutto di stagione.
- ❑ PRANZO: 1 porzione di zuppa primavera (vegetale, tacchino,...)
- ❑ SPUNTINO: 1 tazza di infuso ai frutti di bosco e 1 frutto di stagione.
- ❑ CENA: cenare almeno 3 ore prima di andare a dormire e non mangiare più nulla prima di coricarsi: 1 porzione di filetti di manzo con bietole e pomodorini
- ❑ SPUNTINO: 1 tazza di infuso di malva.



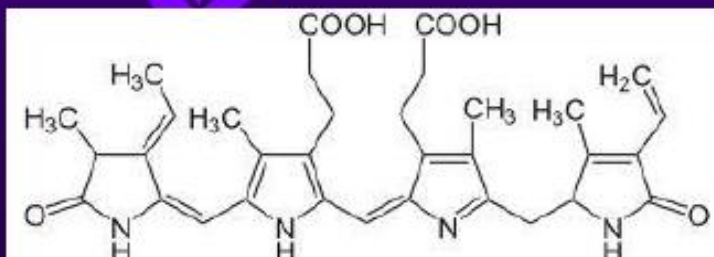
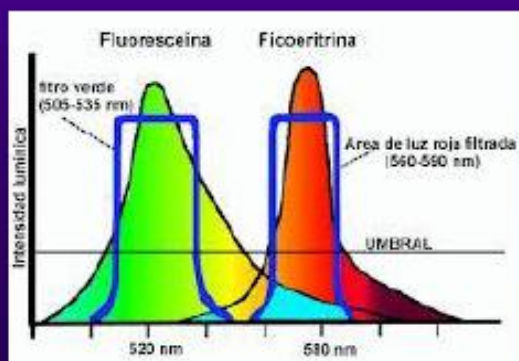
# CREME ORMONALI CON MELATONINA: esempi di formulazioni magistrali

- La galenica aiuta il medico ad adattare le terapie antiaging al meglio, secondo le esigenze del singolo paziente.
- Avremo creme viso, siero contorno occhi, creme depigmentanti, emulsione antiaging corpo per donna ed uomo, lozione anticaduta capelli donna e uomo.
- Quindi possibilità prescrittive della melatonina anche a livello cutaneo, più o meno associata ad altri ormoni e con opportuni veicoli e tecniche farmaceutiche.
- E' una possibilità prescrittiva del medico, di molecole che amplificano l'effetto antiaging a livello cutaneo
- La melatonina per via cutanea e ben tollerata



# EFFETTI ANTIOSSIDANTI SULLA CUTE DELLA MELATONINA

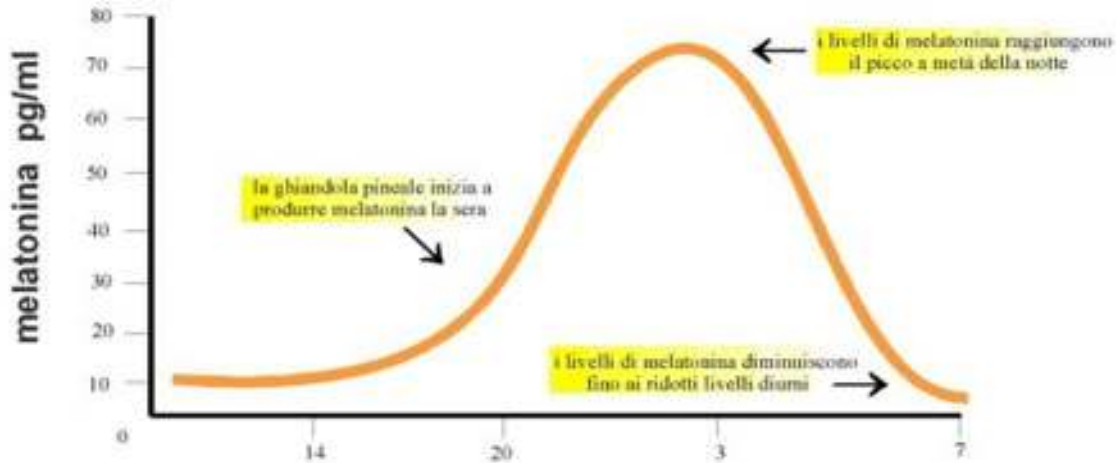
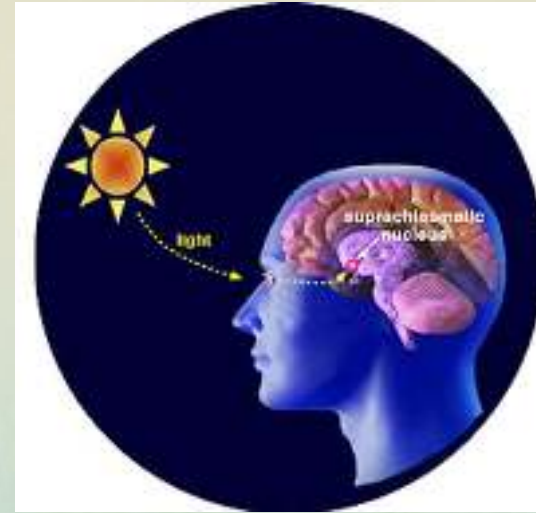
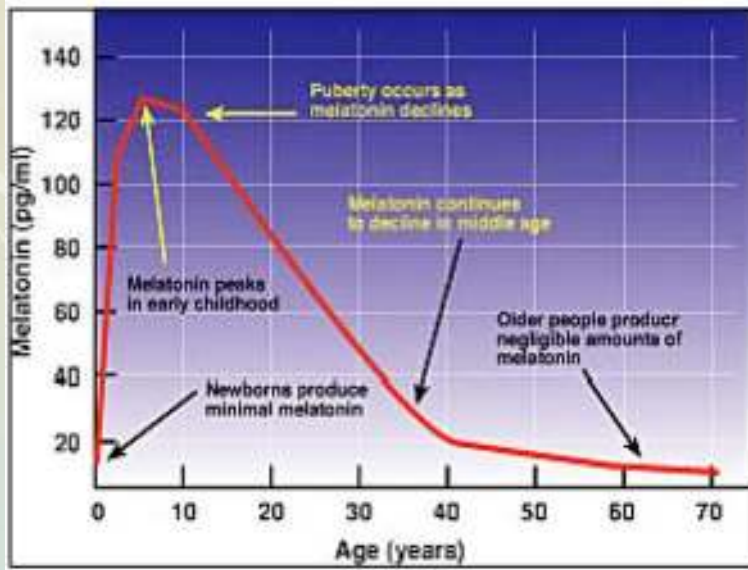
- E' stata fatta una valutazione della capacità antiossidante di una emulsione contenente il 0,5% di melatonina utilizzando il test ORAC che si basa sulla capacità di ridurre l'ossidazione della ficoeritrina (molecola fluorescente) quando esposta all'aggressione di radicali liberi:
- l'emulsione contenete melatonina ha dimostrato di essere in grado di ridurre del 20% la degradazione della ficoeritrina rispetto alla stessa emulsione priva di melatonina



# AZIONE PIU' NOTA: MELATONINA E SONNO

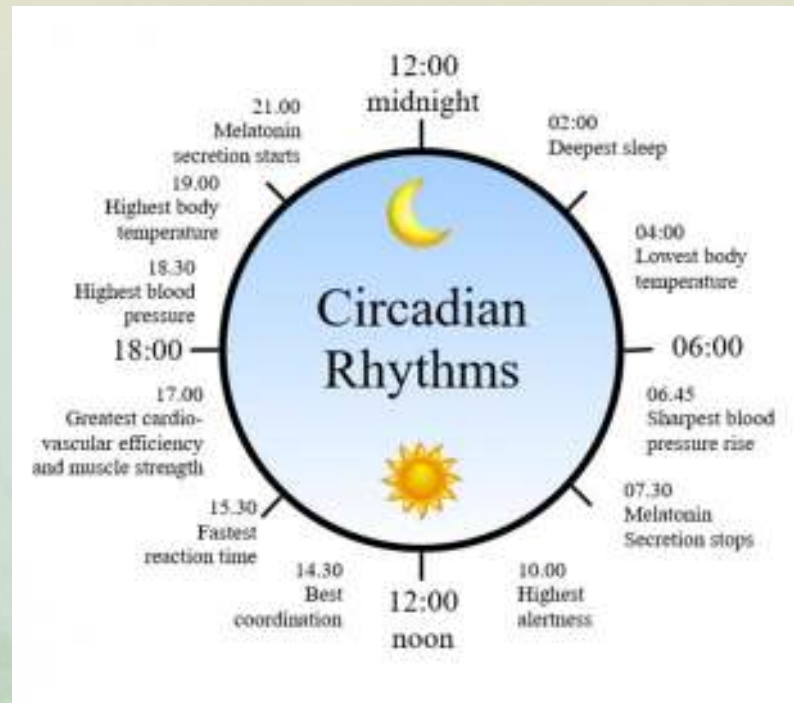
- Determina una serie di effetti a cascata sul sonno, sui recettori adrenergici e sul SN Autonomo.
- La sera suscita la voglia di sbadigliare, di coricarsi e dormire, attenua la tensione e distende i muscoli, fa calare la PA, e fluidifica il sangue.
- Per assicurare un buon sonno, raggiunge il massimo livello dopo la mezzanotte e il minimo durante tutta la giornata, per il tempo che si tengono gli occhi aperti, quando è giorno e quando c'è molta luce.
- La mattina aiuta un buon risveglio, perchè attiva gli ormoni tiroidei.
- Ogni persona necessita della sua formulazione specifica, secondo se si addormenta tardi o se ha risvegli precoci o multipli,...: fast, retard, combinate, pulsatile. Spesso combinato, promuove e mantiene il sonno.

# MELATONINA



ciclo di produzione della melatonina nelle 24 ore<sup>(2)</sup>

# Anti-Aging



# RITMI CIRCADIANI e RITMI NEURO- ENDOCRINI-METABOLICI

- Il nostro organismo è in perfetta sintonia con l'ambiente che ci circonda, e vi si relaziona in modo costante, grazie al **ritmo circadiano**, ossia un insieme di processi fisiologici che si ripetono ogni 24 ore. Regolano diverse funzioni fisiologiche e ci rendono prestanti, durante le ore diurne e ci fanno riposare durante la notte.
- Sono presenti in tutti gli esseri viventi e sono dettati da un **«orologio biologico»**. Il termine «circadiano» significa «intorno al giorno» e indica il periodo di questi cicli: giorno e notte, stagioni, ciclo lunare, maree, ecc.
- Tra le funzioni regolate dai ritmi circadiani ci sono il sonno, la veglia, il ciclo mestruale, la temperatura corporea, PA e FC, l'umore, la fame. Anabolismo e catabolismo, tono simpatico diurno e parasimpatico di notte e variazioni ormonali. Sono eventi ritmici, ripetitivi, legati all'ecosistema e a fattori genetici.



# CONCLUSIONE: AZIONI DELLA MELATONINA

- ? Abbrevia il tempo di addormentamento (ma non influenza il sonno profondo)
- ? Induce rilassamento notturno dei muscoli
- ? Anti-spasmodico del tratto intestinale
- ? Azione antiossidante
- ? Rallenta il processo di invecchiamento

# RITMI CIRCADIANI

Livello massimo di attenzione

Aumento più rapido  
di pressione sanguigna

Rilascio di cortisolo

Livello più basso  
di temperatura corporea

Sonno profondo

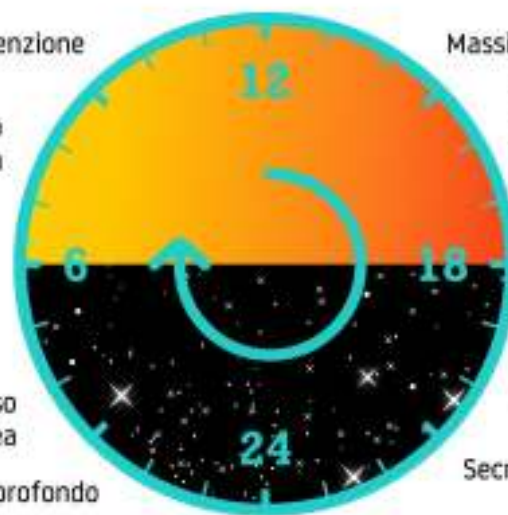
Massima coordinazione

Tempi di reazione  
più veloci

Picco massimo  
di temperatura corporea

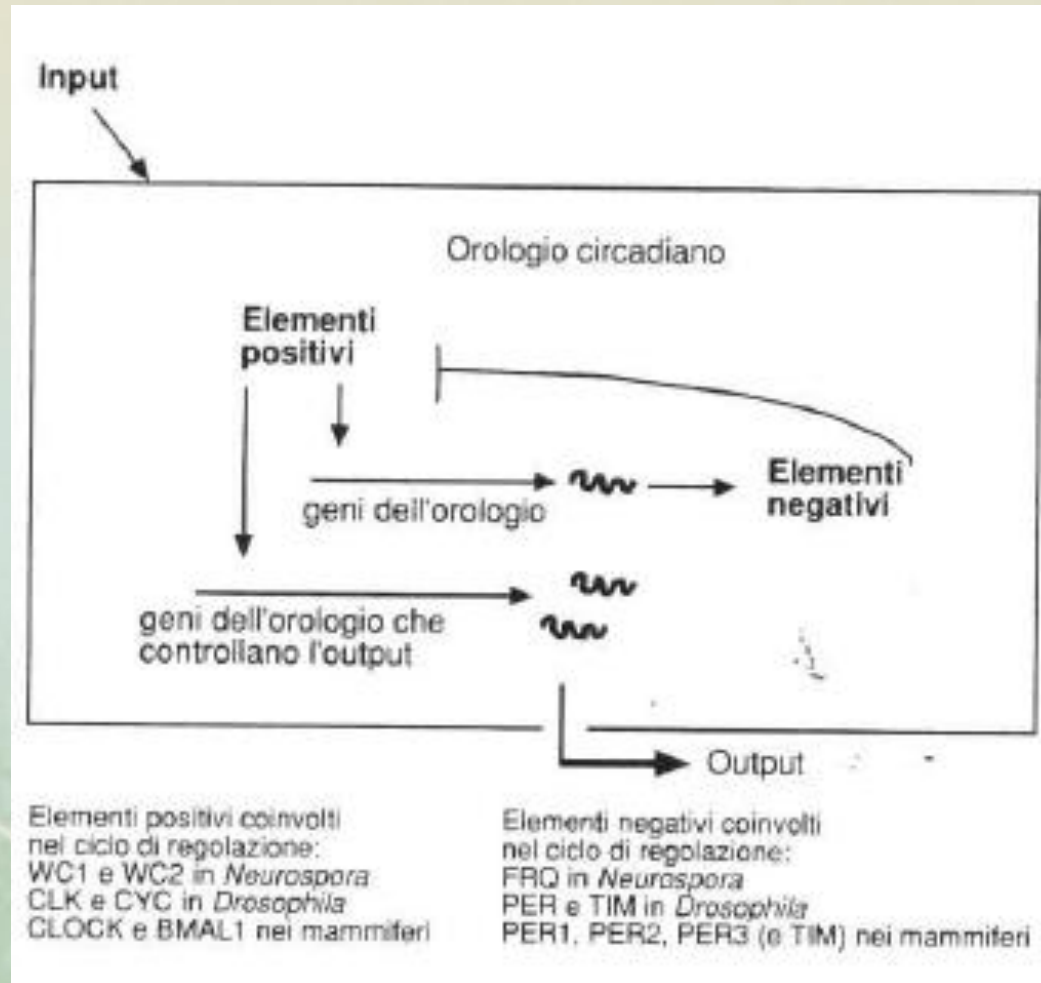
Picco massimo  
di pressione sanguigna

Secrezione di melatonina



Scopri di più

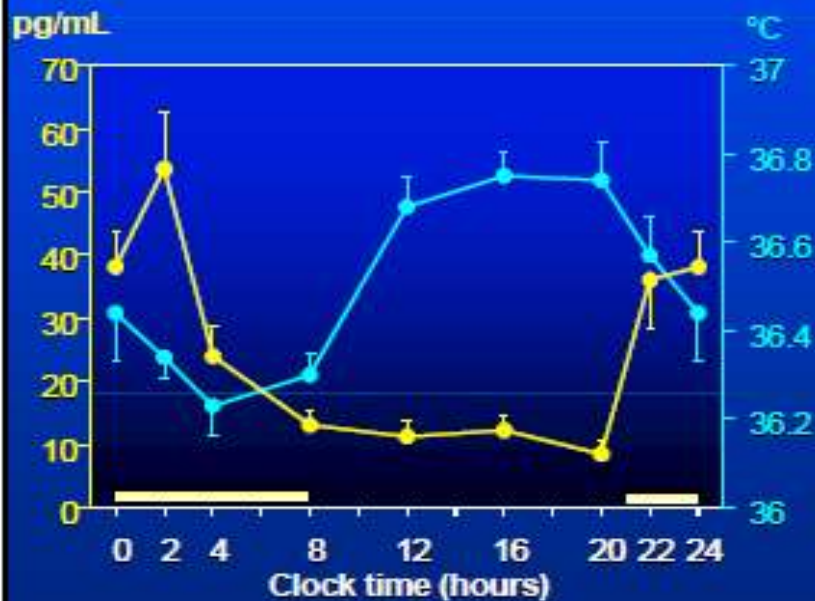
La natura oscillatoria del sistema circadiano è data da elementi negativi che rallentano se stessi e da elementi positivi che contrastano quella azione, attivandone l'espressione



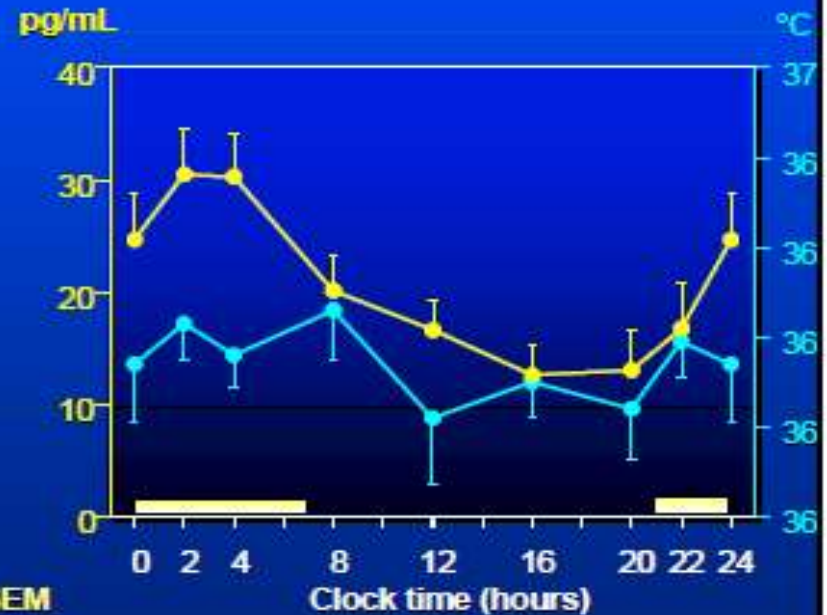
# RITMO MELATONINA E TEMPERATURA

## PLASMA MELATONIN (●) AND ORAL TEMPERATURE (●) CIRCADIAN RHYTHMS

HEALTHY YOUNGS (n=14)



ELDERLY SUBJECTS (n=14)



$\bar{x} \pm \text{SEM}$

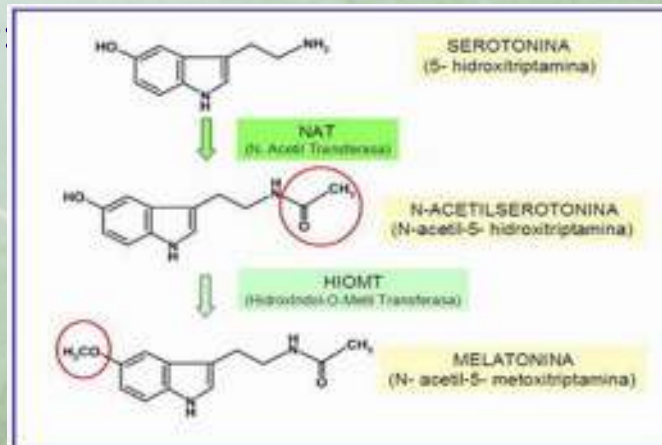
# ***EFFETTI IDRATANTI DELLA MELATONINA SULLA CUTE***

- E' stato fatto anche uno studio in doppio cieco utilizzando 30 volontari sani tramite il quale è stata valutata la capacità di aumentare l'idratazione cutanea da parte di una emulsione contenente 0,5% di melatonina rispetto a placebo:
- La valutazione eseguita fino a 150 minuti dopo l'applicazione ha messo in evidenza un incremento della idratazione cutanea approssimativamente del 20% in più nei soggetti trattati con l'emulsione contenente melatonina rispetto a quelli trattati con placebo



# ESEMPIO DI MENU' GIORNALIERO PER AUMENTARE LA PRODUZIONE DI MELATONINA

- ❑ COLAZIONE: 1 tazza di infuso di menta e verbena. 1 fetta di pane di grano germogliato a lievitazione naturale, 1 velo di burro chiarificato e 1 cucchiaino di composta di frutta biologica, senza zucchero ed 1 banana.
- ❑ SPUNTINO: 1 tazza di infuso di semi di finocchio e 1 frutto di stagione.
- ❑ PRANZO: 1 porzione di zuppa primavera (vegetale, tacchino,...)
- ❑ SPUNTINO: 1 tazza di infuso ai frutti di bosco e 1 frutto di stagione.
- ❑ CENA: cenare almeno 3 ore prima di andare a dormire e non mangiare più nulla prima di coricarsi: 1 porzione di filetti di manzo con bietole e pomodorini
- ❑ SPUNTINO:



# MODIFICHE ORMONALI CON L'ETA'

## Le variazioni ormonali che si verificano durante l'invecchiamento

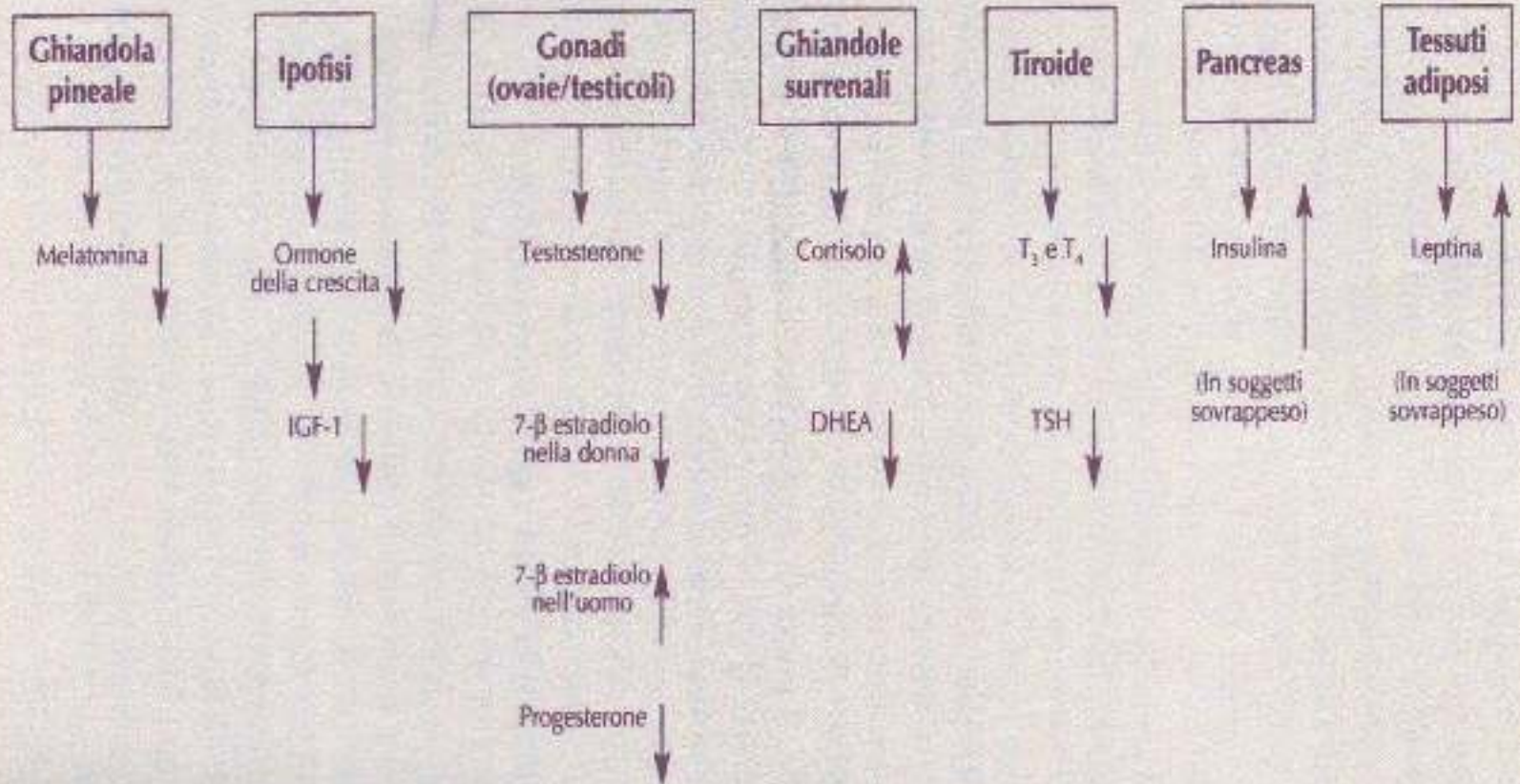


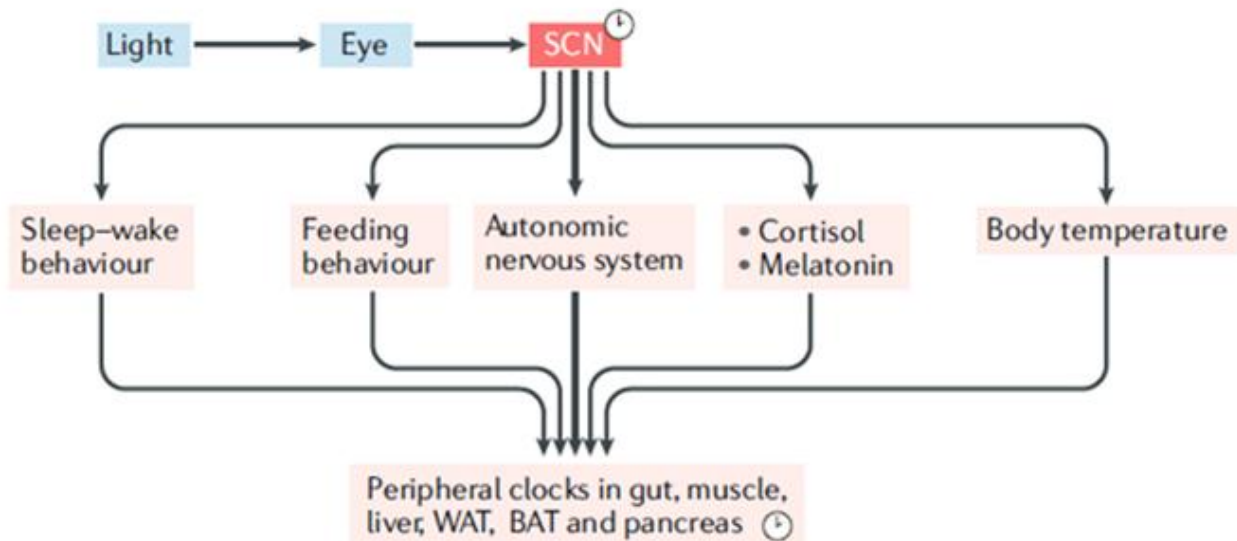
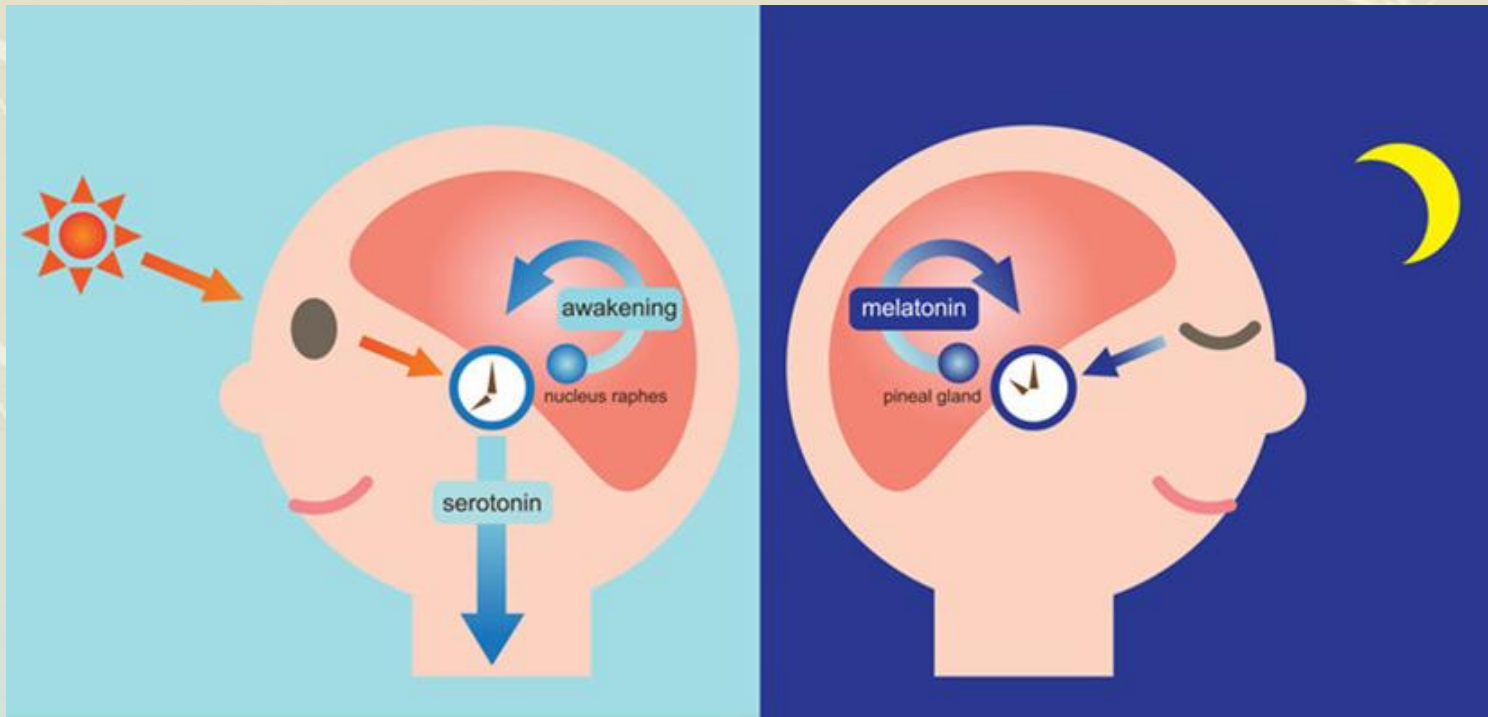
Figura 4.3 - Sette distretti ghiandolari secernono gli ormoni che subiscono squilibri a mano a mano che il corpo invecchia.

L'Endocrinologo (2021) 22:533–543  
<https://doi.org/10.1007/s40619-021-00983-5>

RASSEGNA

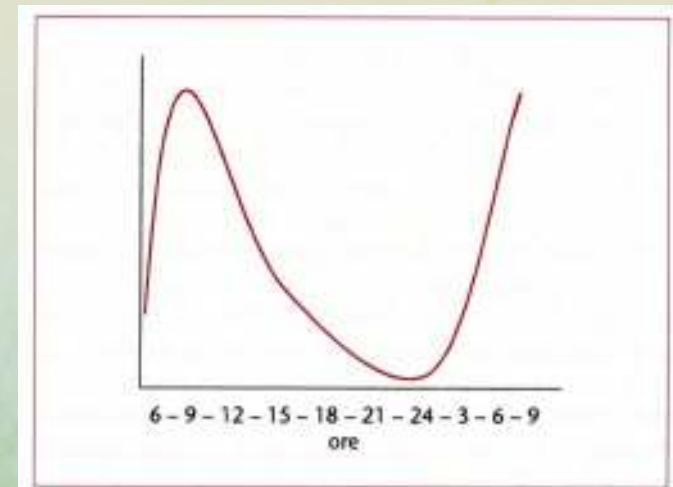
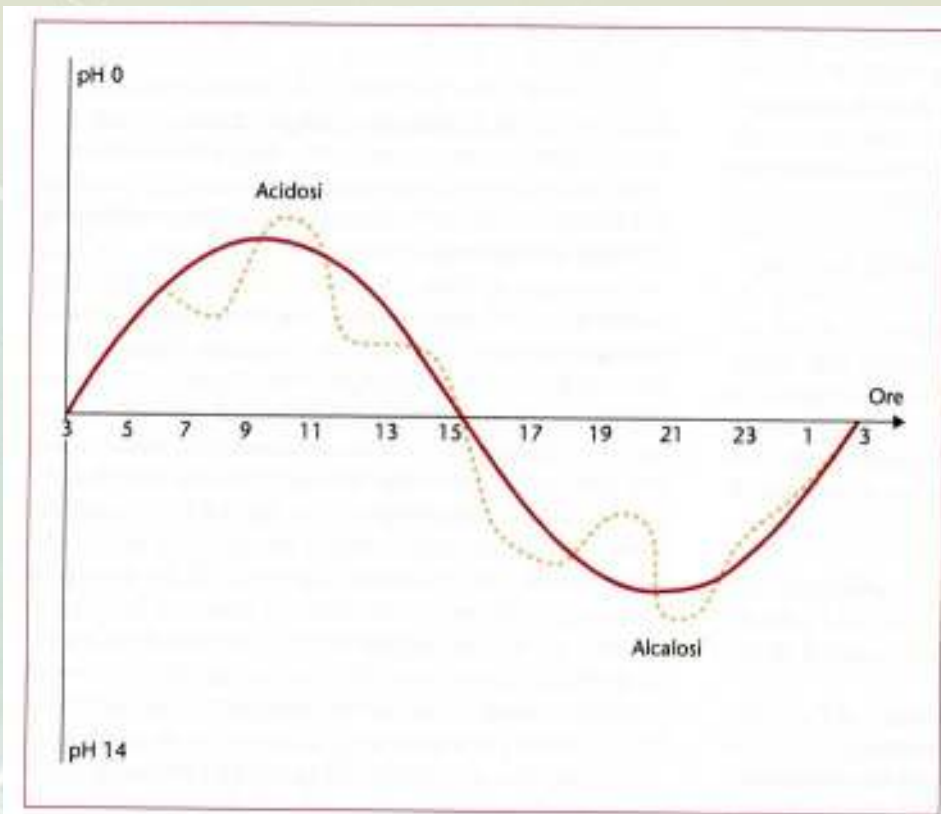
## Ritmi circadiani e variabili metaboliche

Sara Benazzi<sup>1</sup> · Stefania Gorini<sup>2</sup> · Alessandra Feraco<sup>1,2</sup> · Massimiliano Caprio<sup>1,2</sup>



# OSCILLATORE CENTRALE e OSCILLATORI PERIFERICI

- Lavorano di concerto per regolare il metabolismo.



**Figura 14.5** Ritmo circadiano del cortisolo.

# MELATONINA E MICROBIOTA

- **Lo stress emotivo può innescare cambiamenti del microbiota intestinale.** E influenza l'alterazione dei ritmi circadiani, ossia il nostro orologio interno che regola l'alternanza tra sonno e veglia.
- Stati emotivi intensi, disagio psicologico e stress cronico determinano iperreattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e danneggiano l'asse intestino-cervello, aumentando abnormemente la **permeabilità intestinale** ed attivando la risposta immunitaria ed antinfiammatoria. (**S. Leachy Gut**).
- E quindi disturbi di ansia ulteriori. «Microbiota geniale»
- **La melatonina che allevia i livelli di stress, modula a sua volta la composizione del microbiota intestinale, aumentando l'espressione di Lactobacillus reuteri e riducendo quella delle specie Prevotellaceae. Maggiore integrità di barriera, più mucina, meno permeabilità, rafforzamento delle giunzioni strette e modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria, tossiche.**
- Come «**Psicobiotico**»! Spesso associato a probiotici e omega-3 e giusta dieta del microbiota.

# LA LONGEVITA' E' LEGATA AL SINCRONISMO TRA GLI OROLOGI BIOLOGICI

- La **longevità** è una questione di sincronizzazione tra «orologio centrale» e «orologi biologici periferici» (es. muscoli, pelle), che devono «tichettare» all'unisono! Gli orologi biologici scandiscono il tempo all'interno delle cellule, adattando le loro funzioni al ciclo circadiano delle 24 ore: nell'organismo esiste una vera e propria **«rete di orologi biologici»**, organizzata in modo gerarchico, che influisce su molte nostre funzioni, come il sonno e la metabolizzazione dei cibi.
- Il SCN invia segnali per sincronizzare tutti gli orologi del corpo. A volte però anche gli orologi periferici possono ricevere e reagire in modo autonomo agli stimoli esterni: la **giusta sincronia tra SCN e orologio dei muscoli**, permette di contrastare la sarcopenia e migliorare le funzioni motorie e ugualmente modificando gli orari dei pasti è possibile influenzare l'orologio muscolare e la salute. Per la **pelle** è cruciale il coordinamento e se assente l'orologio periferico, il SCN detta l'agenda, ma lo fa al contrario, avviando la replicazione del DNA non di notte, ma di giorno, quando la pelle è esposta ai raggi UV, che aumentano il rischio di accumulare mutazioni pericolose.

# MELATONINA : EFFETTI VERSATILI SUL PIANO BIOLOGICO

**E' un ormone dai risvolti interessanti non solo per il sonno, ma anche per gli effetti antiossidanti, immunostimolanti e antitumorali. E sull'umore e sui processi riproduttivi, regola il GH e anche il peso corporeo e l'assunzione nutrienti-LPT. Utile nell'epilessia.**

- Previene lo SO. E' un antiossidante molto potente e cala l'infiammazione, con riduzione delle citochine e dei depositi di amiloide, nel ratto. Dopo IMA o ICTUS, riduce l'area ischemica-SO post ischemico.
- Effetti antimitotici, soppressione dei recettori estrogenici (HER alfa) del K mammario. Azione antiproliferativa. Protegge il DNA. Si può associare alla chemioterapia, per ridurre la tossicità.
- Inibizione angiogenesi nei tumori. Migliora la prognosi nei tumori. A dosi molto elevate!! E senza effetti collaterali.(Di Bella-Lissoni,..)
- Inibisce NFkB infiammatori!: ciò favorisce la riparazione dei geni di notte e il calo della temperatura corporea. Aiuta il sistema immunitario. Immunosorveglianza. Aumenta l'assorbimento dello zinco. Promuove la funzione TH1 contro virus e cellule tumorali. Per questo è stata associata alle vaccinazioni, per migliorarne l'attecchimento.
- Effetto anti AD e PD in prevenzione: protezione contro la neurodegenerazione. Antiossidante del SNC. Protegge l'ippocampo e aiuta nel sonno.

# MELATONINA : EFFETTI VERSATILI SUL PIANO BIOLOGICO

- Protegge il cuore: aiuta a regolare il livello del colesterolo e della PA. Aiuta contro lo stress cronico, riducendo i livelli e i danni del cortisolo.
- Rinforza le difese nei pazienti con HIV, aiuta a rigenerare il glutathione della detossificazione Fase 2.
- Protegge la vista: degenerazione maculare, glaucoma.
- Effetto nelle patologie mitocondriali: fatica cronica, fibromialgia,.
- Si potrà usare anche per le patologie del tratto G-I: reflusso GE e laringiti emicrobiota.
- Un lavoro ha dimostrato effetti sull'osso, favorendo l'attività osteoblastica.
- Migliora la sessualità: mantenimento libido e contrasta atrofia degli organi sessuali.
- Aiuta la tiroide, contrastando l'ipotiroidismo.
- Come contraccettivo orale a 75 mg die, assieme al progesterone (Cohen), nella HRT in menopausa, assieme all'estrogeno bioidentico.
- Contrasta l'IPB, inibendo l'azione della 5alpha reduttasi.
- **Non tutte queste applicazioni sono però giustificate e certe!! Azione più fisiologica, che nella farmacologia! Molti sono dati sperimentali o non sufficienti! Tutti gli effetti non sono dimostrabili e sicuri! E a che dosi!?**

# DARE UNA MANO ALLA MELATONINA

- ❑ Non è detto che se prendete la melatonina, poi potete trascurare il vostro corpo e abusarne impunemente!
- ❑ **Mantenere uno stile di vita sano!** Ma il vostro corpo lavora meglio quando segue il suo ritmo naturale del sonno-veglia. Mantenere dei ritmi ragionevolmente normali per gli ormoni, aiuterà a conservare il funzionamento del corpo al suo massimo livello! Il sonno è fondamentale per la salute ed ha un effetto ristoratore, sia sul corpo che sulla psiche.
- ❑ Farmaci da evitare o moderare: FANS, i betabloccanti, le benzodiazepine, i neurolettici durante il giorno, la clonidina e il litio. Anche carenze ormonali come E2, per la donna ed androgeni, andrebbero riequilibrati.

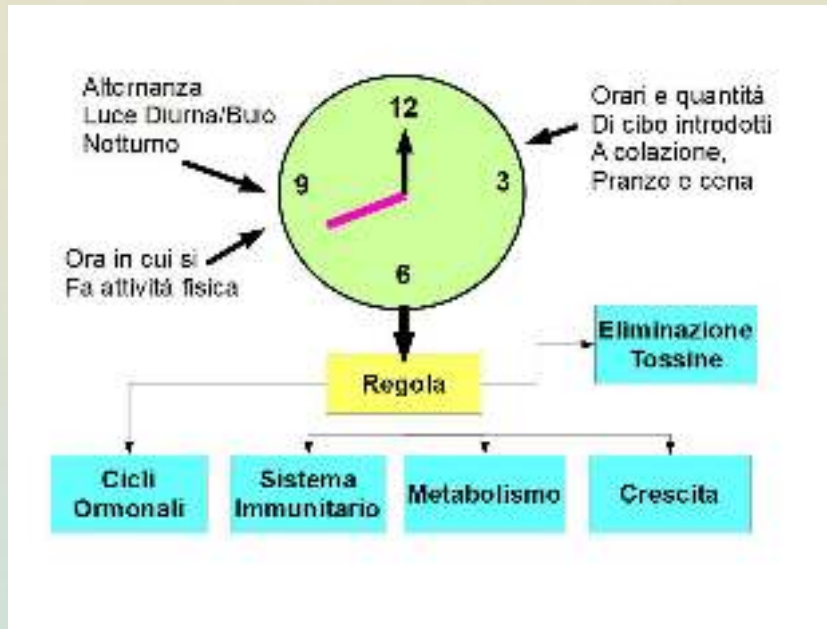


# CRONODISTRUZIONE

- Sebbene il bioritmo originato dal SCN sia quindi di natura indipendente ed autosufficiente, esso si può sincronizzare o no, con il ciclo luce-buio, che costituisce il principale input in grado di modificare la configurazione dell'orologio biologico e ciò causa uno **spostamento delle «lancette»** dell'orologio principale (il **master clock**). Di conseguenza, questi stimoli ambientali esterni possono influenzare l'orologio biologico, che, se cronicamente alterato, può indurre a fenomeni di **cronodistruzione**.
- Per **«CRONODISTRUZIONE»** si intende l'insieme di quelle particolari condizioni non fisiologiche di alterazione dell'orologio biologico, che se protratte nel tempo sono correlate ad un aumento del rischio cardiovascolare e di insorgenza di condizioni fisiopatologiche associate all'alimentazione, come la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2.

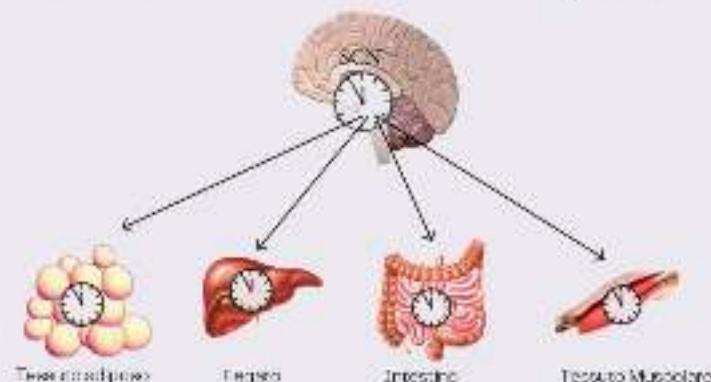


# SINCRONIZZATORI PERIFERICI



(Farmagazine.com)

## INFLUENZA DEGLI OROLOGI PERIFERICI SUL NOSTRO MASTER CLOCK (NSC)



# RITMI CIRCADIANI E RITMI NEURO ENDOCRINO METABOLICI

- Tra le funzioni regolate dai ritmi circadiani ci sono il sonno, la veglia, il ciclo mestruale, la temperatura corporea, PA e FC, l'umore, la fame. Anabolismo e catabolismo, tono simpatico diurno e parasimpatico di notte e variazioni ormonali. **Sono eventi ritmici, ripetitivi, legati all'ecosistema e a fattori genetici.**

RETE DI OROLOGI INTERCONNESSI fra loro, perché il ritmo sia armonioso e ben scandito e tutto deve battere allo stesso tempo.

Il nostro benessere passa attraverso l'armonia dei nostri ritmi!!

Purtroppo, però, il nostro stile di vita è spesso un fattore di disturbo per il ritmo circadiano e non ne permette la sincronizzazione.

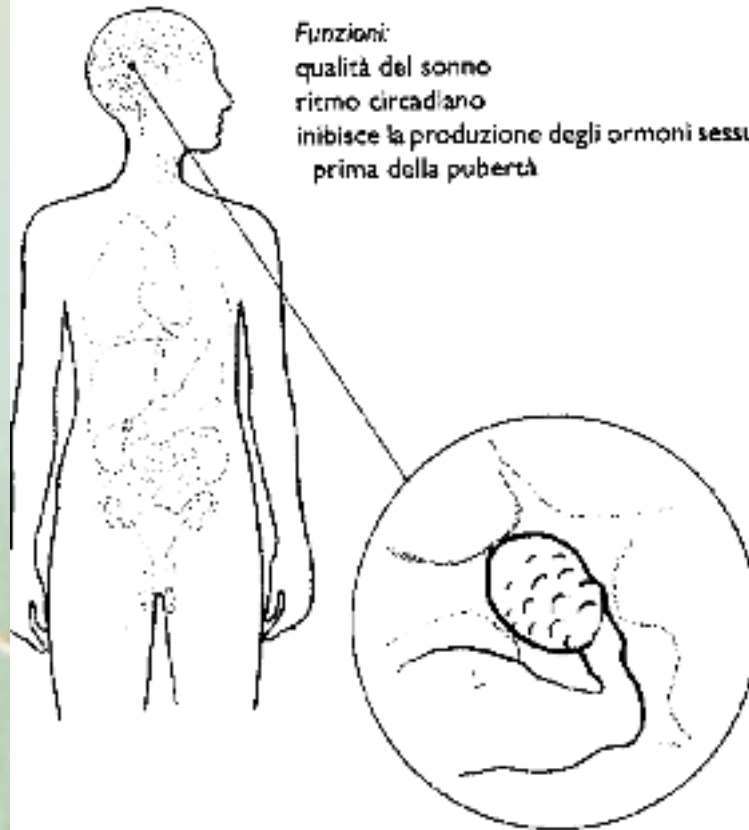


# MA, MOLTO DI PIU'

## **Epifisi (ghiandola pineale)**

Ormone:  
melatonina

Funzioni:  
qualità del sonno  
ritmo circadiano  
inibisce la produzione degli ormoni sessuali  
prima della pubertà



# LA SCOPERTA DEI RITMI CIRCADIANI

- Nel XVIII secolo, lo studioso Jean Jacques d'Ortous de Mairan studiava i meccanismi fisiologici di un fiore, la mimosa pudica. Le foglie di questa pianta si aprivano durante il giorno e si chiudevano durante la notte. Mettendo la pianta all'interno di una scatola oscura, De Mairan comprese che questo comportamento fosse dovuto ad un meccanismo di regolazione giorno-notte presente all'interno della pianta e non alla presenza della luce.
- La scoperta di De Mairan è stata un passo importante nello studio dei ritmi circadiani e ha anche contribuito a far vincere il premio Nobel per la medicina a Jeffrey C. Hall, Micheal Rosbash and Micheal W. Young nel 2017, per la scoperta dei meccanismi molecolari che regolano i ritmi circadiani all'interno della cellula: «gene period».
- Si è scoperto quindi della presenza di diversi «oscillatori circadiani» nelle cellule che controllano i vari parametri fisiologici come il sonno, la T corporea, il rilascio degli ormoni, la PA e il metabolismo.

# MELATONINA E SESSUALITA'



- **Ruolo molto importante, nella sfera sessuale e nella riproduzione!**
- La melatonina **influenza la produzione di ormoni sessuali**, Estrogeni e Testosterone da parte delle gonadi e delle surrenali. **Azione anti-riproduttiva**, modulando la secrezione di GnRH in modo soppressivo=amenorrea e meno spermatogenesi e testosterone, più frequente d'inverno e nei paesi freddi .
- Durante la **pubertà** i livelli di melatonina si abbassano avviando un meccanismo che stimola ovaio e testicoli a produrre ormoni. (Negli animali, letargo-molta melatonina, caldo estivo-poca melatonina, favorisce l'estro, il concepimento in certe fasi dell'anno, in maniera di far nascere i piccoli quando il clima è mite e il cibo è più abbondante-fine regolazione!!).
- Ad **alte dosi inibisce il ciclo mestruale** ed è addirittura alla base di una pillola anticoncezionale, in studio.
- Effetto **anti tumorale nelle donne**, perchè **riduce l'impatto degli estrogeni**: si è visto che le lavoratrici notturne hanno più tumori al seno estrogeno dipendenti e che le donne cieche, ne sviluppano di meno.

## RITMI CIRCADIANI

Il nostro programma circadiano è regolato sia a livello **CENTRALE** e sia **PERIFERICO**, nei tessuti e negli organi.

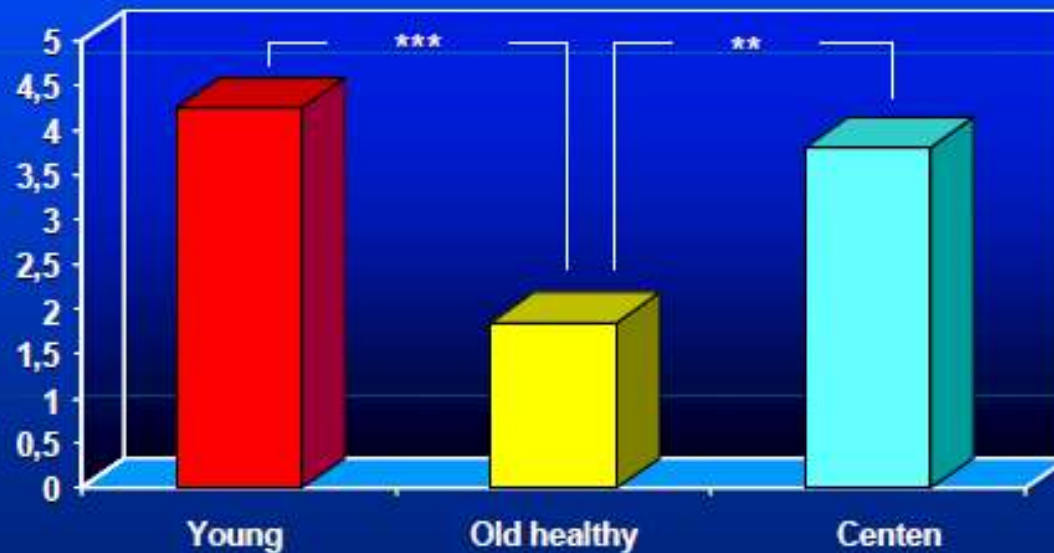
Esiste un orologio principale (**MASTER CLOCK**) situato nel **nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (SCN)**, pace maker, che detta il ritmo a tutti gli altri orologi periferici, tramite messaggeri molecolari, e riceve a sua volta informazioni dalla retina, circa la **presenza o assenza** della luce solare.

Poi ci sono **altri «ZEITGEBER»** nel nostro corpo che modulano i ritmi circadiani: **l'alimentazione e l'attività fisica**. Sono gli «orologi periferici» che regolano il metabolismo la glicemia, l'accumulo di adipe e il rilascio degli ormoni. E questi poi, segnano il tempo degli orologi periferici e lo riportano al master clock ipotalamico.



# MELATONINA: RAPPORTI ED ETA'

## aMT6s: NIGHT/DAY RATIO



\*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$

*Magni et al, J Pin Res, 36: 256; 2004*

GERONT. GERIATR., PV

## MELATONINA: DOSAGGI in generale

### Mlt recommended range of doses

- Sleep: 0,1-10mg.
- Jet lag: 1-10mg.
- Shift work: 1-5mg.
- Immune stimulation: 3-20mg.
- Anti-oxidant: 3-5mg.
- Antiaging: 3-10mg.

# RIEQUILIBRIA I TUOI ORMONI

- ❑ L'**ENDOCRINOSENESENZA** E' UNA MATERIA CHIAVE DELLE TEORIE SULL'INVECCHIAMENTO E DELLA MEDICINA ANTIAGING.
- ❑ C'E' UN RUOLO CENTRALE DEGLI ORMONI!!
- ❑ Il medico esperto in Medicina Antiaging e Rigenerativa deve per forza saper diagnosticare e correggere squilibri ormonali, anche quando essi siano appena accennati e nelle fasi iniziali (subclinici).
- ❑ Gli squilibri ormonali non sono una conseguenza dell'invecchiamento, ma piuttosto una **«con-causa»!**
- ❑ Il nostro «sistema biologico» (DNA, SNC e organi esecutivi, tra cui gli ormoni), se equilibrato, funziona meglio e **ci permette di adattarci meglio all'ambiente esterno** e quindi di mantenere la salute e le funzioni ottimali.
- ❑ L'ipotalamo gioca un ruolo essenziale, dove SNC e quello Endocrino si associano!

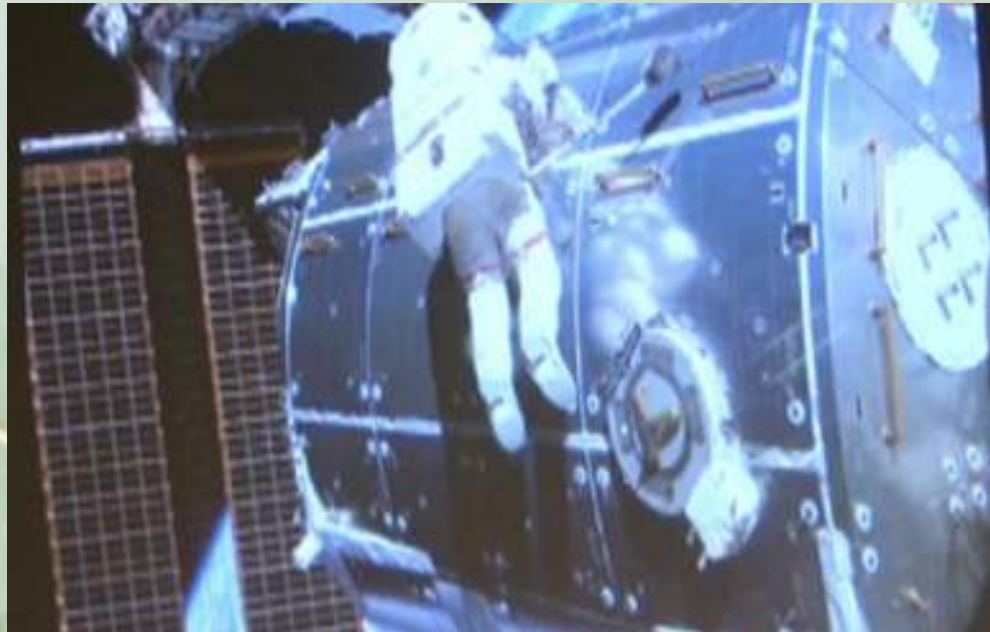
# MELATONINA ED AGING

## RELATIONSHIP BETWEEN MELATONIN SECRETION AND AGING

- C Melatonin declines with aging
- C Pineal calcification increases with aging
- C Melatonin administration (or pineal extracts) prolong life span in mice
- C Grafting of young pineal to old mice increases survival
- C Melatonin is a potent free radical scavenger
- C Melatonin (via AVT) increases slow wave sleep
- C Pinealectomy facilitates the onset of abnormal involuntary movements
- C Pinealectomy reduces hypothalamic opioid concentrations
- C Pinealectomy disrupts opioid peptides rhythms
- C Pinealectomy produces disinhibition of the HPA axis

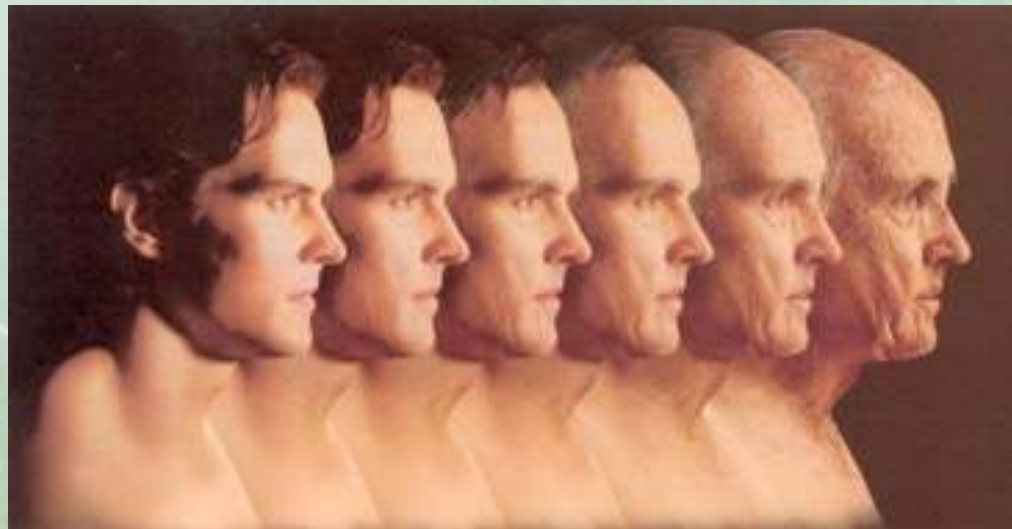
# RITMICITA': PROBLEMATICHE MODERNE











- La **luce artificiale** ha un grosso impatto sulla ritmicità dell'organismo, visto che anche ad intensità bassissime, essa sopprime la produzione di melatonina.
- Oggi, forse, ci limitiamo a solo, 8 ore a notte di esposizione al buio! A confronto delle 18 ore dei nostri antenati.
- Un astronauta in orbita assiste ad un'alba e ad un tramonto, ogni 90 minuti, 16-17 volte al dì, con totale perdita del ritmo sonno/veglia e della ritmicità di secrezione della melatonina.



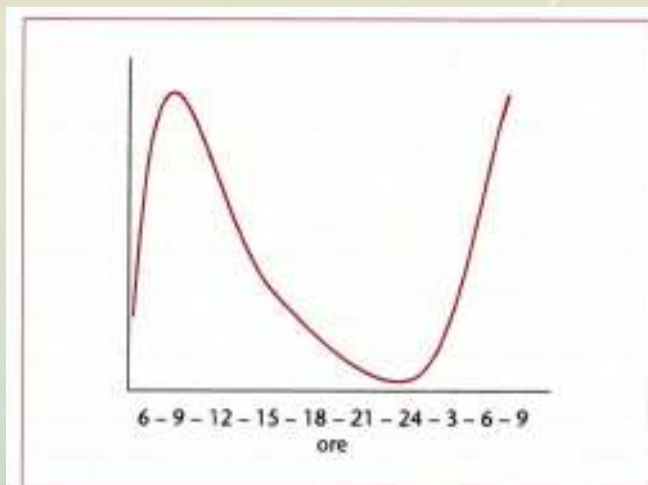
# MELATONINA ED ATTIVITA' PLEIOTROPICA

- ❑ LA SOMMINISTRAZIONE DI MLT, RISINCRONIZZA L'ORCHESTRA CRONO-BIOLOGICA DEI RITMI CIRCADIANI DELL'ORGANISMO (modula la sirtuin-1, la protein-chinasi AMP-dipendente e la proteina chinasi C-alfa).
- ❑ LA SOMMINISTRAZIONE DI MLT AIUTA A PROTRARRE LO STATO DI GIOVINEZZA DELL'ORGANISMO e può dissimulare e distinguere l'età biologica da quella cronologica..



 Sistema circadiano sincronizzato		 Sistema circadiano perturbato
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Veglia, alimentazione</li> <li>♪ Sonno, digiuno</li> </ul>	SNC 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Disturbi del sonno</li> <li>○ Alterati pattem alimentari</li> <li>○ Leptino resistenza</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Secrezione adiponectina, lipogenesi</li> <li>♪ Secrezione leptina, lipolisi</li> <li>○ Insulino sensibilità</li> <li>○ Uptake del glucosio</li> <li>○ Differenziazione adipocitaria</li> </ul>	WAT 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Obesità</li> <li>○ Alterati pattem alimentari</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Uptake del glucosio</li> <li>○ Espressione UCP1</li> </ul>	BAT 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Iperglicemia?</li> <li>○ Obesità?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Secrezione insulina, insulino sensibilità delle β-cellule</li> <li>♪ Secrezione glucagone</li> </ul>	PANCREAS 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alterata secr. insulinica</li> <li>○ Iperglicemia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Glicogenosintesi</li> <li>♪ Gluconeogenesi, glicogenolisi</li> <li>○ Insulino sensibilità</li> </ul>	FEGATO 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dislipidemia</li> <li>○ Steatosi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Uptake glucosio, uptake acidi grassi</li> <li>♪ Metabolismo ossidativo</li> <li>○ Insulino sensibilità</li> </ul>	MUSCOLO 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insulino resistenza</li> <li>○ Iperglicemia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Secrezione grelina</li> </ul>	STOMACO 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alterazioni regolazione appetito?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Secrezione cortisolo</li> </ul>	GH.SURRENALE 	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alterazioni asse HPA</li> <li>○ Desincronizzazione circadiana da alterata secrezione di GC</li> </ul>

## FUNZIONI REGOLATE DAL SISTEMA CIRCADIANO E RELATIVE ALTERAZIONI



**Figura 14.5** Ritmo circadiano del cortisolo.

# COME E PERCHE' LA PINEALE SI GUASTA: AGING

- Quando la pineale produce meno melatonina l'organismo perde la capacità di adattarsi al proprio ambiente e ciò significa invecchiamento e meno vitalità!
- Si atrofizza, si calcifica e si logora, più di altre parti del corpo, perchè lavora tanto. Calo dei pinealociti, aumento di cisti e zone inattive, calo del contenuto di melatonina . E quindi **si produce meno melatonina.**
- **PROGRAMMA DI INVECCHIAMENTO!**
- MLT è al centro della regolazione dell'invecchiamento: «OROLOGIO BIOLOGICO DELL'INVECCHIAMENTO».
- **Messaggio:** la somministrazione notturna di MLT fa schermare e riposare la pineale, la protegge e produce un recupero della sua capacità di regolare e modulare la ciclica ritmicità (notte-giorno) ormonale, come se l'epifisi riacquistasse le sue funzioni giovanili-«orologio pinealítico».

# SALUTE E BENESSERE ATTRAVERSO LA MODULAZIONE DELLA MELATONINA

- ❑ **ALIMENTAZIONE:** tutti i cibi stimolano la produzione di melatonina a livello intestinale. Riso, noci, ciliegie, banane, mele, mais, uva, cereali germogliati, frutta e verdura (pomodori, ravanelli, legumi), pesce, uova e latte e cacao. Mangiare presto la sera e andare a letto più tardi! Riservare al pranzo le mangiate più abbondanti, anche con un buon vino!!
- ❑ **EQUILIBRIO SONNO-VEGLIA:** aumentare l'esposizione alla luce del giorno. Tenere la camera da letto, la più buia possibile e alla temperatura ottimale di 18-25°C, per aumentarne la produzione, evitare lo stress e l'attività fisica serale, fate un bagno caldo prima di dormire.
- ❑ **COMBATTERE IL DISTRESS CRONICO:** il cortisolo inibisce la produzione di melatonina, per cui combatterlo con tutte le tecniche.
- ❑ **SUPPLEMENTI:** vitamine del gruppo B, calcio e
- ❑ Magnesio, Zn, Fe, incrementano i livelli di melatonina.
- ❑ Resveratrolo.

