

LA BIOLOGIA DEL QUANDO

Cicli biologici: come il tempo regola l'organismo



Cronobiologia



Fotoperiodo



Circadiano



Sonno



Ultradiano



Luce



Infradiano



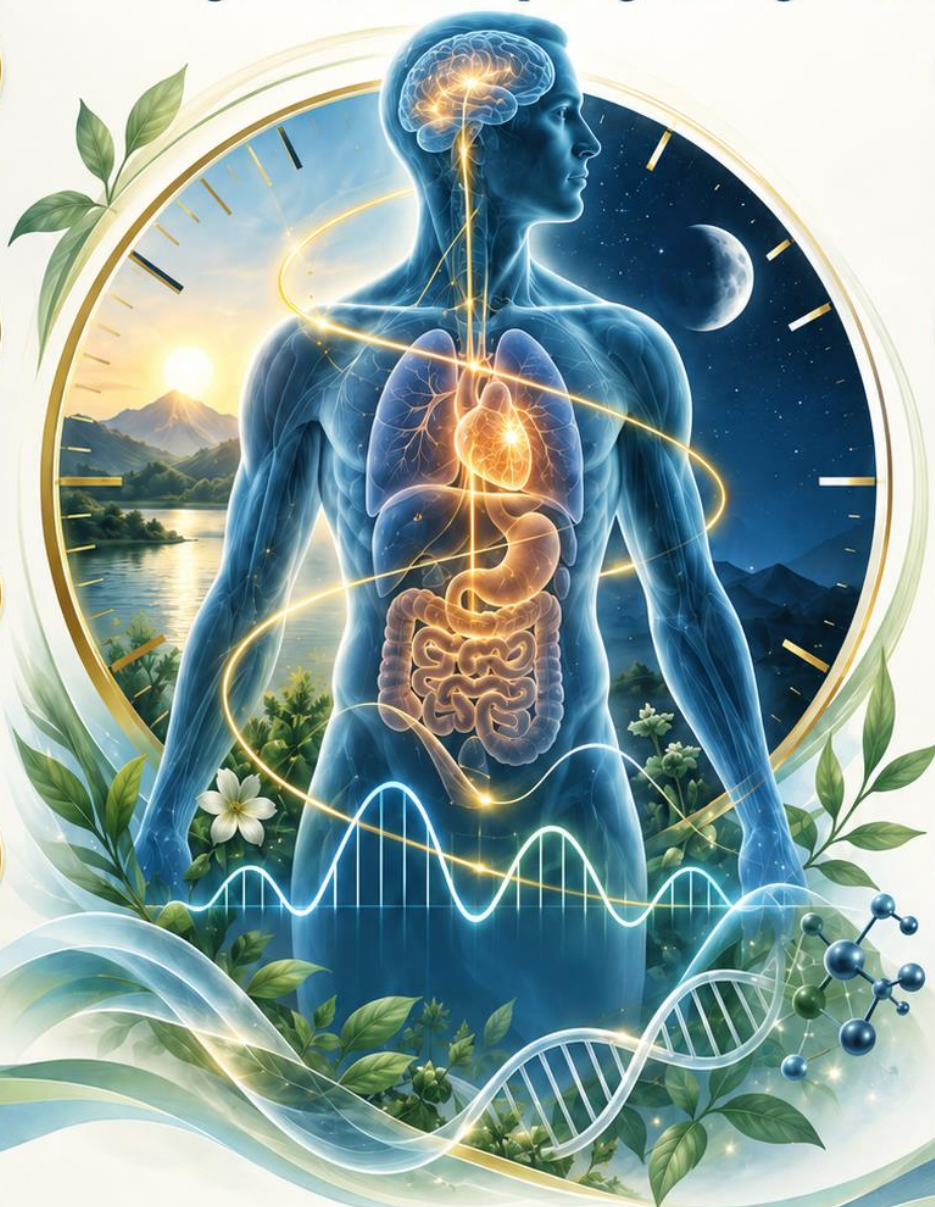
Metabolismo



Stagionale



Ormoni



 Giovanni Chetta



LA BIOLOGIA DEL QUANDO

Cicli biologici: come il tempo regola l'organismo

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Versione 1.0 – 2026

Sommario

GUIDA ALLA LETTURA	5
PARTE I – IL TEMPO COME PRINCIPIO BIOLOGICO	6
1. Perché la vita è ritmica.....	6
2. Tempo dell’orologio e tempo biologico.....	7
3. Fase, ampiezza e coerenza temporale	8
PARTE II – L’ARCHITETTURA DELL’OROLOGIO CIRCADIANO	9
4. Retina, luce e nucleo soprachiasmatico.....	9
5. Il clock molecolare: CLOCK, BMAL1, PER, CRY, REV-ERB e ROR	10
6. Orologi periferici e comunicazione fra organi	12
7. Zeitgeber: quali segnali mettono in ora l’organismo.....	14
PARTE III – LE 24 ORE DELL’ORGANISMO	15
8. La notte biologica e la preparazione al risveglio.....	15
9. Risveglio e prima mattina: attivazione coordinata	15
10. Mattino e tarda mattina: vigilanza, lavoro mentale e disponibilità energetica	16
11. Pranzo e fase post-prandiale: il metabolismo incontra il movimento	17
12. Pomeriggio: prestazione fisica, temperatura e recupero	18
13. Sera: riduzione progressiva dell’attivazione	19
14. Sonno: architettura, riparazione e memoria	20
PARTE IV – GLI OROLOGI DEGLI ORGANI	23
15. Cervello, cognizione e sistema nervoso autonomo	23
16. Sistema endocrino: cortisolo, melatonina, ormone della crescita (GH), tiroide e ormoni sessuali	24
17. Fegato, pancreas e tessuto adiposo	26
18. Intestino, barriera e microbiota.....	26
19. Muscolo, mitocondri, membrane cellulari e pompa sodio-potassio (Na^+/K^+ -ATPasi)	28
20. Cuore, vasi e rene.....	30
21. Immunità, infiammazione, osso e cute.....	30
PARTE V – CRONOBIOLOGIA APPLICATA	35
22. Luce: il più potente segnale temporale	35
23. Crononutrizione: non conta soltanto che cosa mangiamo.....	37

24. Time-restricted eating, digiuno notturno e flessibilità metabolica	39
25. Exercise physiology e timing dell'allenamento	39
26. Attività mentale, stress e recupero	40
27. Cronofarmacologia e timing dei nutraceutici	41
PARTE VI – QUANDO GLI OROLOGI SI DISALLINEANO	42
28. Jet lag, social jet lag e lavoro a turni	42
29. Metabolismo, obesità e diabete	43
30. Sistema cardiovascolare, umore, neurodegenerazione e oncologia.....	43
PARTE VII – OLTRE LE 24 ORE: GLI ALTRI TEMPI DELLA BIOLOGIA	45
31. Ritmi ultradiani: il corpo non lavora in modo continuo.....	45
32. Ritmi infradiani e ciclo mestruale	45
33. Ritmi stagionali e circannuali	46
34. Ritmi lunari: ciò che sappiamo e ciò che non sappiamo.....	47
35. Età, sviluppo e invecchiamento del sistema temporale	47
PARTE VIII – GUIDA PRATICA: COSTRUIRE UNA GIORNATA BIOLOGICAMENTE COERENTE	48
36. Una giornata-tipo per il cronotipo intermedio	48
37. Personalizzare per cronotipo, obiettivo e patologia	49
38. Come osservare il proprio tempo biologico.....	50
39. Sintesi operativa.....	51
CONCLUSIONI	53
APPENDICE – SCHEDE RAPIDE.....	54
A.1 Cronobiologia essenziale in una pagina.....	54
A.2 Indicatori di possibile disallineamento	54
GLOSSARIO	55
BIBLIOGRAFIA	60
L'Autore	63



GUIDA ALLA LETTURA

Il tempo è una variabile fisiologica a tutti gli effetti. Nelle diverse ore della giornata l'organismo cambia assetto biochimico: oscillano ormoni, temperatura, sensibilità ai nutrienti, tono autonomico, attività immunitaria, funzione mitocondriale e comportamento. L'ambiente sincronizza continuamente questi ritmi endogeni. La cronobiologia studia tale architettura temporale e spiega perché la stessa azione possa produrre effetti diversi quando cambia la fase biologica in cui viene compiuta.

Il volume propone due percorsi di lettura complementari. Il primo segue i meccanismi, dall'orologio molecolare al nucleo soprachiasmatico, dai segnali metabolici agli orologi periferici e ai ritmi dei singoli organi. Il secondo attraversa la giornata dal risveglio al sonno e mette a confronto ciò che avviene nello stesso momento nei diversi sistemi. Le parti conclusive traducono questi concetti in indicazioni pratiche su luce, alimentazione, esercizio, attività mentale, recupero e condizioni che alterano la sincronizzazione.

I grafici dedicati agli andamenti ormonali o metabolici utilizzano spesso curve normalizzate. Questa scelta evita di attribuire una precisione artificiale a fenomeni che presentano un'ampia variabilità interindividuale. Quando la figura riproduce dati quantitativi consolidati, il testo lo specifica; negli altri casi lo schema rappresenta fase, direzione e rapporti fra i processi senza suggerire valori assoluti che la letteratura non consente di definire.



Per agevolare la lettura, ogni sigla o acronimo viene sciolto alla prima occorrenza nel capitolo e, quando serve, viene indicata anche la natura dell'entità citata: gene, proteina, enzima, recettore, via di segnalazione, biomarcatore o tecnica di misura. Il Glossario, collocato dopo l'Appendice, raccoglie in ordine alfabetico le sigle principali e i termini specialistici che possono richiedere una consultazione rapida.

PARTE I – IL TEMPO COME PRINCIPIO BIOLOGICO

1. Perché la vita è ritmica

La vita si è sviluppata in un ambiente periodico. La rotazione terrestre alterna luce e buio, l'orbita intorno al Sole modifica fotoperiodo e temperatura e molte risorse seguono cadenze riconoscibili. La capacità di anticipare un evento prevedibile offre un vantaggio rispetto alla semplice risposta tardiva al cambiamento. L'orologio biologico svolge soprattutto questa funzione anticipatoria: prepara cellule e sistemi alle richieste che con maggiore probabilità compariranno nelle ore successive.

Un ritmo biologico non è una semplice risposta passiva all'ambiente. Il ritmo circadiano continua a oscillare anche in condizioni costanti, sebbene il suo periodo libero non coincida perfettamente con le 24 ore. Luce e altri segnali temporali correggono la fase e mantengono l'oscillatore interno agganciato al mondo esterno; non lo ricreano ogni giorno. Da qui derivano concetti essenziali come sincronizzazione, fase, ampiezza e desincronizzazione.

La dimensione temporale attraversa fisiologia e comportamento. Temperatura corporea, cortisolo, melatonina, pressione arteriosa, tono simpatico, motilità intestinale, metabolismo epatico, sensibilità insulinica, rimodellamento osseo e molte funzioni immunitarie cambiano nel corso della giornata. Numerose cellule possiedono inoltre un proprio oscillatore molecolare. L'organismo deve coordinare questa moltitudine di ritmi locali affinché tessuti metabolicamente interdipendenti restino funzionalmente allineati.



I tempi della biologia: una gerarchia di ritmi

Ultradiani	minuti-ore	pulsatilità ormonale, cicli del sonno
Circadiani	~24 ore	sonno-veglia, temperatura, metabolismo
Infradiani	>24 ore	ciclo mestruale e altri ritmi pluridiurni
Stagionali/circannuali	mesi-anno	fotoperiodo, adattamento stagionale
Arco della vita	anni-decadi	maturazione, invecchiamento, cronotipo

I ritmi interagiscono: il ciclo circadiano è centrale, ma non è l'unico livello temporale dell'organismo.

I diversi tempi della biologia formano una gerarchia: ritmi ultradiani, circadiani, infradiani, stagionali e cambiamenti lungo l'arco della vita.

Tabella 1. Principali classi di ritmi biologici

Tipo di ritmo	Scala temporale	Esempi	Significato fisiologico
Ultradiano	Meno di 24 ore	Pulsatilità di cortisolo, secrezioni endocrine, cicli NREM (Non-Rapid Eye Movement) / REM (Rapid Eye Movement)	Permette risposte dinamiche e impedisce l'esposizione continua a un segnale.
Circadiano	Circa 24 ore	Sonno-veglia, temperatura, melatonina, pressione, metabolismo	Allinea la fisiologia al ciclo luce-buio e all'attività quotidiana.
Infradiano	Più di 24 ore	Ciclo mestruale, oscillazioni pluridiurne	Coordina processi che richiedono tempi superiori al giorno.
Circannuale / stagionale	Mesi-anno	Fotoperiodo, variazioni stagionali di sonno e metabolismo	Adatta l'organismo alle variazioni prevedibili dell'ambiente.
Arco della vita	Anni-decadi	Cronotipo, sonno, ormoni, composizione corporea	Modifica fase e ampiezza dei ritmi con sviluppo e invecchiamento.

2. Tempo dell'orologio e tempo biologico

Le 08:00 non corrispondono necessariamente alla stessa fase fisiologica in persone diverse. Chi si sveglia spontaneamente alle 05:30 e chi tende a dormire fino alle 09:30 possono leggere la stessa ora sull'orologio e trovarsi in momenti biologici differenti. La cronobiologia distingue perciò il tempo civile, necessario alla vita sociale, dal tempo biologico, che descrive la fase interna dell'organismo.



Il cronotipo riassume una parte importante di questa variabilità. I soggetti mattutini anticipano sonno, risveglio e numerose funzioni fisiologiche; i soggetti serotini mostrano in media una fase più tardiva. La genetica contribuisce a determinarlo, mentre età, luce, abitudini sociali, orari di scuola o lavoro e comportamenti serali ne modificano l'espressione. L'adolescenza favorisce spesso un ritardo di fase; l'età avanzata tende invece a spostare sonno e risveglio verso orari più precoci.

La fase circadiana può essere stimata con marcatori più affidabili del semplice orario di sonno. Uno dei riferimenti sperimentali più utilizzati è il DLMO, dall'inglese Dim Light Melatonin Onset, cioè l'inizio della secrezione di melatonina in condizioni di luce attenuata. Anche il minimo della temperatura corporea e il profilo del cortisolo forniscono informazioni utili. Nella vita quotidiana la regolarità del sonno, la facilità di risveglio, l'ora di massima vigilanza e la risposta alla luce mattutina aiutano a inquadrare il cronotipo senza attribuire alla stima domestica una precisione da laboratorio.

Fermati un attimo

Dire che una funzione 'ha il picco alle 08:00' è utile soltanto se si specifica il contesto. Il picco può spostarsi con sonno, cronotipo, stagione, lavoro a turni e patologia. Il libro usa orari convenzionali per orientare il lettore ma privilegia sempre la sequenza biologica rispetto al numero indicato dall'orologio.

3. Fase, ampiezza e coerenza temporale

Ogni ritmo possiede una fase, cioè la collocazione temporale dei suoi eventi caratteristici, e un'ampiezza, cioè l'entità dell'oscillazione. Due persone possono presentare valori medi simili di un ormone e differire soprattutto nell'ora del picco. Anche l'ampiezza può ridursi o aumentare senza un grande spostamento di fase, come accade spesso con l'invecchiamento, la frammentazione del sonno o una scarsa esposizione luminosa diurna.

La coerenza temporale descrive il grado di accordo fra i diversi segnali. La giornata è più coerente quando la luce intensa appartiene alla fase attiva, i pasti principali coincidono con il periodo di maggiore attività metabolica, l'esercizio non ostacola il sonno e la notte rimane sufficientemente buia. Il conflitto emerge quando la retina riceve luce notturna, l'intestino un grande pasto, il cervello tenta di dormire e il sistema muscolare viene sottoposto a uno stimolo intenso. L'organismo compensa spesso nell'immediato; la ripetizione del conflitto aumenta però il lavoro necessario a mantenere l'omeostasi.

La desincronizzazione può essere esterna, quando la fase interna non coincide con l'ambiente, oppure interna, quando gli orologi dell'organismo perdono parte del loro allineamento reciproco. Il jet lag rappresenta un esempio evidente della prima condizione; il lavoro notturno e l'alternanza frequente degli orari possono produrre entrambe. La cronobiologia applicata cerca di ridurre questi conflitti e di rendere più stabili i segnali con cui l'organismo riconosce il proprio momento biologico.



PARTE II – L'ARCHITETTURA DELL'OROLOGIO CIRCADIANO

4. Retina, luce e nucleo soprachiasmatico

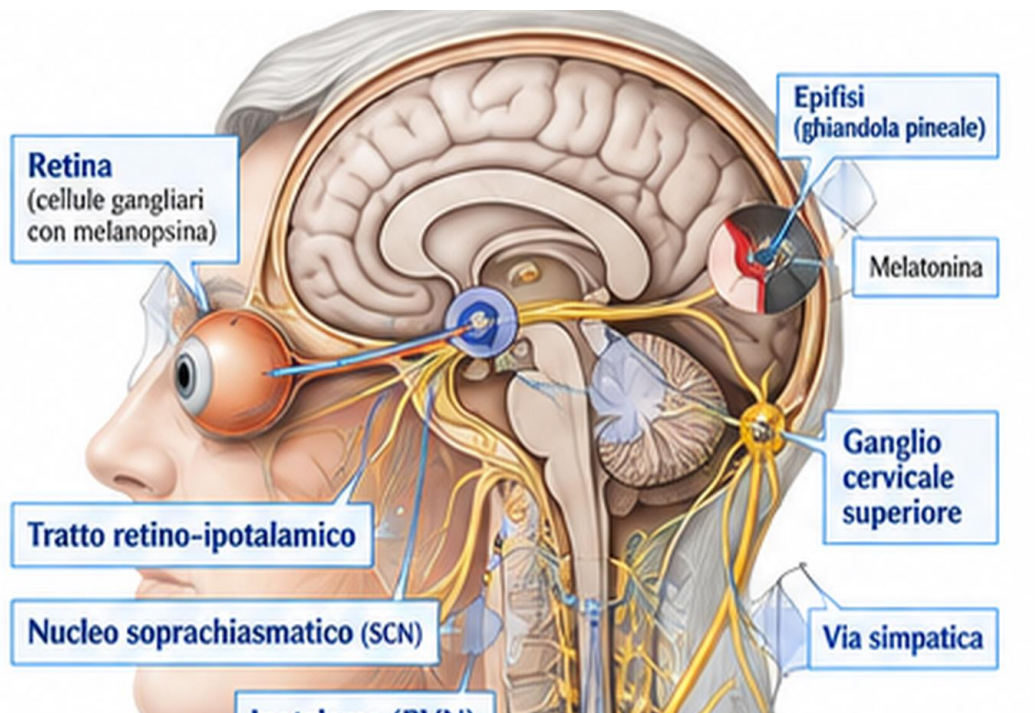
Nei mammiferi il principale pacemaker circadiano risiede nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, indicato con la sigla SCN, dall'inglese Suprachiasmatic Nucleus. Questa piccola struttura riceve informazioni direttamente dalla retina attraverso il tratto retino-ipotalamico. Una popolazione di cellule gangliari retiniche fotosensibili esprime melanopsina e risponde con particolare efficacia alla regione blu-ciano dello spettro. Queste cellule contribuiscono solo marginalmente alla formazione dell'immagine visiva; la loro funzione principale consiste nel comunicare al cervello presenza, intensità e timing della luce ambientale.

L'effetto della luce sulla fase dipende dal momento dell'esposizione. Una luce intensa nella prima parte della giornata biologica tende in genere ad anticipare il ritmo, mentre la stessa esposizione nella tarda serata o nella prima parte della notte può ritardarlo. Intensità e spettro non bastano a prevedere la risposta: occorre conoscere anche la fase interna. L'occhio fornisce l'ingresso temporale e il nucleo soprachiasmatico interpreta il segnale in rapporto al momento biologico dell'organismo.

Il nucleo soprachiasmatico coordina l'organismo attraverso vie neurali, autonome, endocrine e comportamentali. La melatonina segnala sistemicamente la notte e riflette la durata del buio; cortisolo, temperatura, attività motoria e orari dei pasti informano a loro volta i tessuti periferici. L'orologio centrale non impartisce un ordine diretto a ogni funzione. Definisce piuttosto una cornice temporale entro la quale gli organi si accordano anche con i segnali locali.

Via anatomica dalla retina alla pineale

La via che collega luce e pineale è multisinaptica. Le cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili esprimono melanopsina e trasferiscono l'informazione luminosa al nucleo soprachiasmatico lungo il tratto retino-ipotalamico. Da qui il segnale raggiunge il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, scende verso la colonna intermediolaterale del midollo spinale e, attraverso il ganglio cervicale superiore, arriva per via simpatica alla pineale. Nel buio questa via permette l'attivazione notturna della sintesi di melatonina; la luce ne riduce rapidamente il segnale. L'anatomia del circuito chiarisce un punto essenziale: la pineale non rileva semplicemente il buio ma riceve un'informazione luminosa già integrata dal sistema circadiano.



Via anatomico-funzionale luce-retina-nucleo soprachiasmatico (SCN)-pineale. Il segnale retinico raggiunge il nucleo soprachiasmatico e, attraverso l'ipotalamo e la via simpatica, modula la secrezione pineale di melatonina.

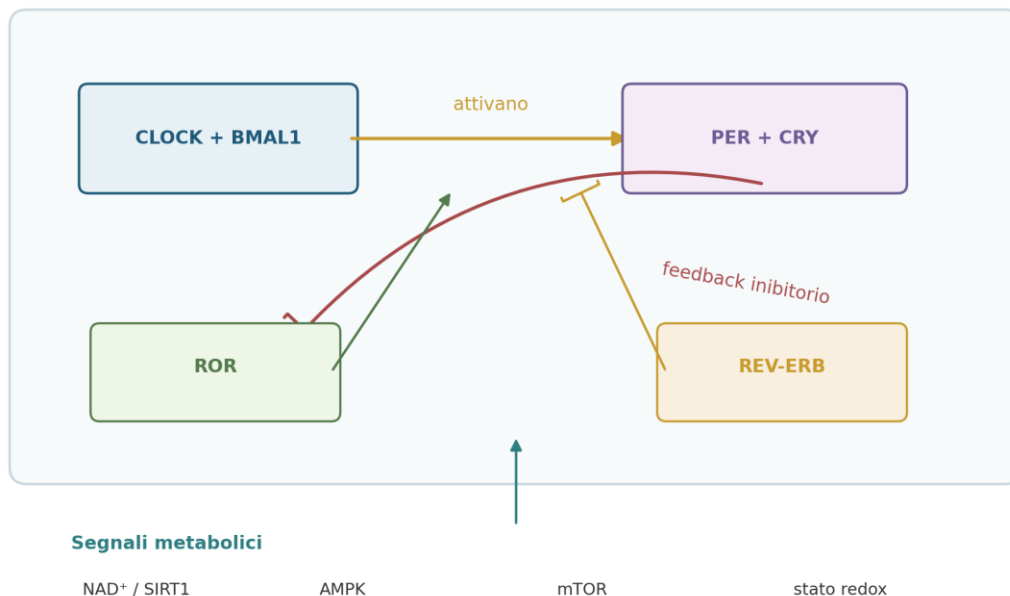
5. Il clock molecolare: CLOCK, BMAL1, PER, CRY, REV-ERB e ROR

L'oscillatore circadiano cellulare nasce da circuiti di trascrizione e traduzione che impiegano circa un giorno per completare un ciclo. CLOCK, acronimo di Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, e BMAL1, Brain and Muscle ARNT-Like 1, noto anche come ARNTL, sono fattori trascrizionali centrali del clock. Il complesso CLOCK-BMAL1 attiva numerosi geni, fra cui PER (Period) e CRY (Cryptochrome), che codificano proteine coinvolte nel feedback inibitorio circadiano. Le proteine PER e CRY si accumulano, raggiungono il nucleo e inibiscono progressivamente il complesso CLOCK-BMAL1. Quando la loro degradazione attenua questa inibizione, il circuito può iniziare un nuovo ciclo.

Un secondo circuito stabilizza e modula l'oscillazione. I recettori nucleari ROR, Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor, favoriscono l'espressione di BMAL1, mentre i recettori REV-ERB, appartenenti alla famiglia NR1D1/NR1D2, la reprimono. Fosforilazioni, acetilazioni, altre modificazioni post-traduzionali e sistemi di degradazione proteica regolano durata e ampiezza del ciclo. Il clock cellulare forma dunque una rete dinamica capace di integrare stato energetico, redox, nutrienti e segnali ormonali.



Orologio molecolare cellulare



Il metabolismo modula l'orologio e l'orologio modula il metabolismo: il rapporto è bidirezionale.

Schema dell'orologio molecolare e dei principali punti di comunicazione con il metabolismo cellulare.

NAD⁺, sirtuine, AMPK e mTOR

Clock e metabolismo comunicano in entrambe le direzioni. I livelli cellulari di NAD⁺, la forma ossidata del nicotinamide adenine dinucleotide, oscillano e modulano l'attività delle sirtuine. SIRT1, Sirtuin 1, è una deacetilasi NAD⁺-dipendente che agisce sia su componenti dell'orologio sia su numerosi bersagli metabolici. AMPK, AMP-Activated Protein Kinase, segnala una ridotta disponibilità energetica e può influenzare la stabilità delle proteine del clock. mTOR, mechanistic Target of Rapamycin, integra invece aminoacidi, fattori di crescita ed energia con i programmi di sintesi, crescita e autofagia. Digiuno, pasti, esercizio e sonno entrano così nella fisiologia temporale della cellula.

La temporizzazione riguarda anche lo stato redox. Il rapporto NAD⁺/NADH, nel quale NADH rappresenta la forma ridotta del nicotinamide adenine dinucleotide, oscilla insieme alla produzione di specie reattive dell'ossigeno e all'attività dei sistemi antiossidanti. Il mitocondrio riceve segnali circadiani e restituisce informazioni attraverso ATP, adenosina trifosfato, metaboliti e segnali redox. Bioenergetica cellulare e biologia del tempo condividono quindi numerosi nodi regolatori.

Epigenetica circadiana: cromatina e memoria temporale della cellula

L'orologio molecolare non agisce su un DNA, acido desossiribonucleico, statico. Nel corso delle 24 ore cambiano l'accessibilità della cromatina, l'acetilazione e la metilazione degli istoni, il reclutamento dei complessi trascrizionali e l'attività della RNA polimerasi II, l'enzima che sintetizza RNA, acido ribonucleico, a partire dal DNA. CLOCK possiede anche attività acetiltransferasica;



BMAL1 e altri fattori del clock reclutano coattivatori e corepressori che modificano localmente la cromatina. Ne deriva una successione di finestre nelle quali determinati programmi genetici diventano più facilmente attivabili o reprimibili.

Il legame con il metabolismo emerge con particolare chiarezza attraverso NAD⁺ e SIRT1. La disponibilità di NAD⁺ oscilla e modula l'attività deacetilasica di SIRT1, che agisce sia su proteine del clock sia su istoni e regolatori metabolici. Nutrienti, digiuno, esercizio, stato redox e sonno modificano pertanto il contesto nel quale opera il clock trascrizionale. L'epigenetica circadiana va intesa come un livello dinamico, attraverso il quale ambiente e metabolismo influenzano l'espressione temporale dei geni, non come una memoria immutabile.

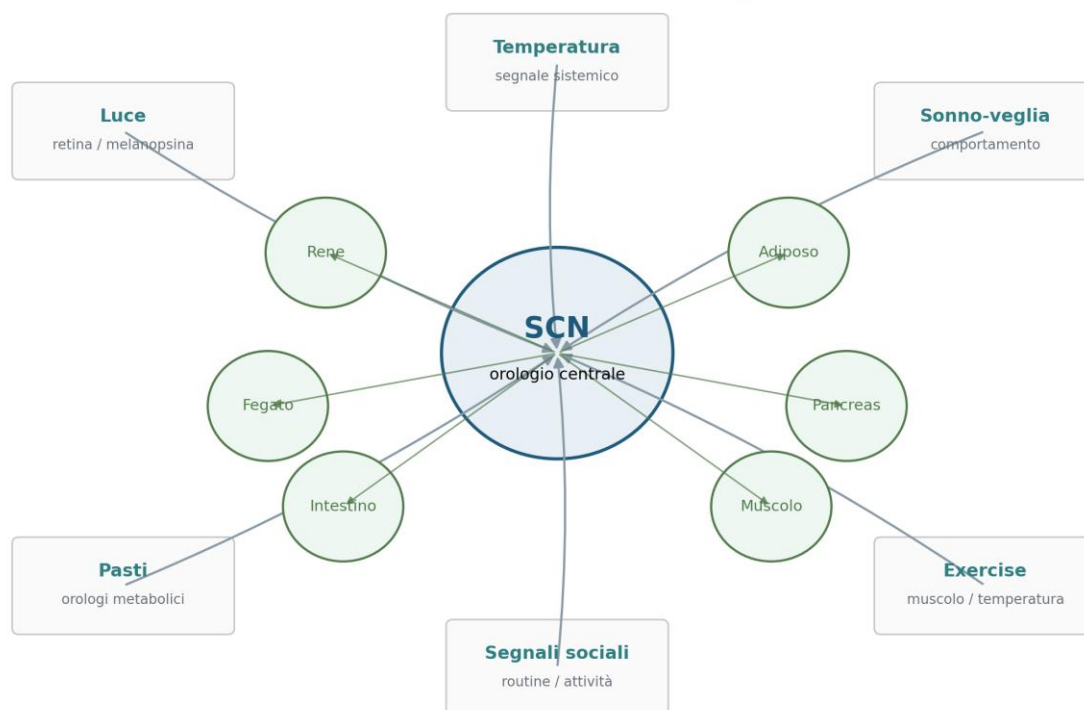
La stessa organizzazione interessa replicazione, risposta al danno e controllo del ciclo cellulare. Numerosi sistemi di riparazione del DNA e di checkpoint mostrano una modulazione temporale che varia fra i tessuti. Il significato fisiologico non sta nella ricerca di un'unica 'ora della riparazione'; consiste nel riconoscere che esposizione al danno, disponibilità energetica e capacità riparativa non sono uniformi nell'arco della giornata. Il tema assume particolare rilievo nell'invecchiamento e nell'oncologia, dove la perdita di coordinazione fra clock, metabolismo e ciclo cellulare può aumentare la vulnerabilità tissutale.

6. Orologi periferici e comunicazione fra organi

Fegato, muscolo, pancreas, tessuto adiposo, rene, intestino, osso e molti altri tessuti possiedono oscillatori propri. Questi orologi non riproducono passivamente il nucleo soprachiasmatico: ciascun tessuto attribuisce maggior peso ai segnali connessi alla propria funzione. Il fegato risponde soprattutto agli orari dei pasti, il muscolo all'esercizio e al carico energetico, il rene combina segnali sistemici con le richieste di escrezione e il tratto gastrointestinale integra alimentazione, motilità e segnali del microbiota.



Sincronizzatori e rete degli orologi periferici



La luce sincronizza soprattutto il pacemaker centrale; pasti ed esercizio sono segnali potenti per molti orologi periferici.

Luce, sonno, pasti, esercizio e temperatura sincronizzano in modo diverso l'orologio centrale e gli orologi periferici.

La distribuzione degli orologi nei diversi tessuti spiega un fenomeno clinicamente rilevante: un soggetto può dormire a orari abbastanza regolari e presentare ugualmente un disallineamento metabolico se concentra grandi pasti nelle ore notturne. La retina segnala al cervello che è notte, mentre intestino e fegato ricevono un forte segnale alimentare. Se la discordanza diventa abituale, la fase dei tessuti periferici può allontanarsi dalla cornice definita dal pacemaker centrale.

Tabella 2. Principali orologi periferici e segnali di sincronizzazione

Tessuto	Funzioni temporizzate	Segnali particolarmente rilevanti
Fegato	Glicogeno, gluconeogenesi, lipidi, acidi biliari, detossificazione	Timing dei pasti, digiuno, ormoni, attività
Muscolo	Captazione di glucosio, ossidazione dei substrati, prestazione, riparazione	Exercise, pasti, temperatura, sonno
Pancreas	Secrezione insulinica e risposta ai nutrienti	Pasti, glucosio, clock locale, innervazione autonoma
Intestino	Motilità, secrezioni, assorbimento, barriera	Pasti, digiuno, sonno, microbiota
Rene	Filtrazione, elettroliti, escrezione, pressione	Clock renale, ormoni, sonno-veglia, pasti
Tessuto adiposo	Lipolisi, lipogenesi, adipokine	Insulina, pasti, attività, glucocorticoidi
Matrice extracellulare (MEC) / connettivo	Sintesi e secrezione di collagene, adesione, turnover e risposta al carico	Clock di fibroblasti e cellule connettivali, carico meccanico, sonno, ormoni, nutrienti
Osso	Riassorbimento e formazione	Ormoni, pasti, attività meccanica, clock locale



7. Zeitgeber: quali segnali mettono in ora l'organismo

Con il termine Zeitgeber si indica un segnale capace di sincronizzare un oscillatore biologico. La luce domina la sincronizzazione del nucleo soprachiasmatico; nella vita quotidiana però l'organismo riceve molti segnali contemporaneamente. Orari dei pasti, esercizio, temperatura, postura, relazioni sociali e ritmo sonno-veglia contribuiscono a mantenere oppure a spostare la fase di numerosi processi.

La forza di un segnale temporale dipende da intensità e regolarità. Dieci minuti occasionali di luce mattutina non equivalgono a un'esposizione quotidiana all'aperto; allo stesso modo un pasto tardivo isolato non ha lo stesso significato di una cena abbondante ripetuta ogni notte. L'organismo riconosce soprattutto le ricorrenze e costruisce anticipazioni metaboliche sulla base dei segnali che si dimostrano più affidabili.

Nella vita quotidiana conviene rendere stabili pochi segnali importanti: un risveglio abbastanza regolare, luce naturale nella prima parte della giornata, pasti principali nella fase attiva, attività fisica compatibile con sonno e cronotipo e una progressiva riduzione della luce intensa prima del sonno. Una simile organizzazione non trasforma la giornata in un programma rigido; riduce soprattutto il rischio che i segnali più potenti si contraddicano in modo sistematico.

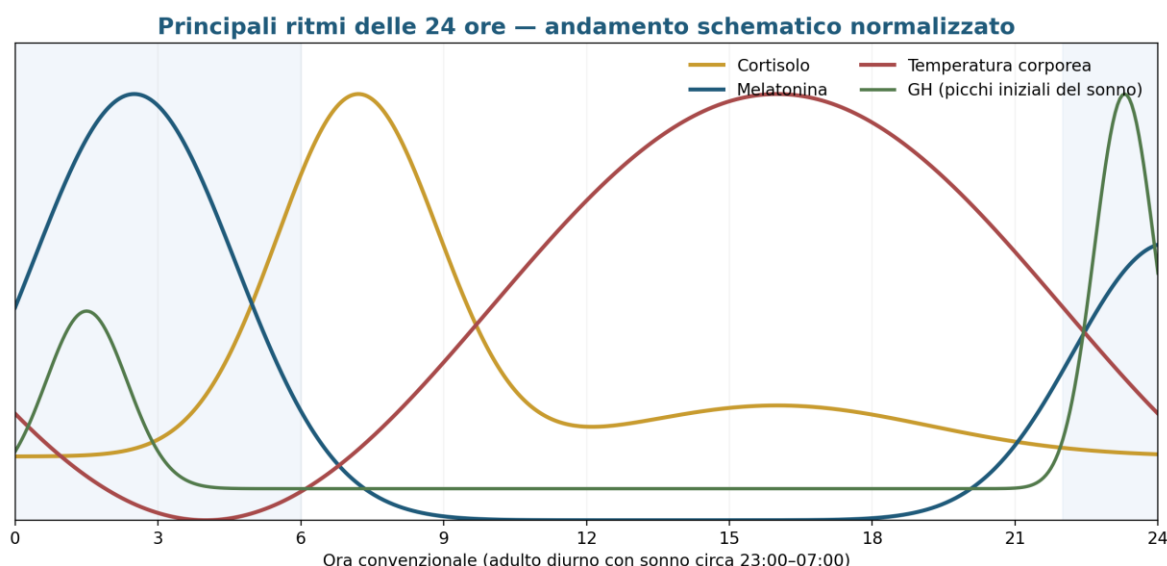


PARTE III – LE 24 ORE DELL'ORGANISMO

8. La notte biologica e la preparazione al risveglio

Durante la notte l'organismo non entra in uno stato di inattività. Il cervello alterna sonno NREM, Non-Rapid Eye Movement, e sonno REM, Rapid Eye Movement; il sistema cardiovascolare modifica tono autonomico e pressione, il fegato mantiene la disponibilità di glucosio durante il digiuno, il sistema immunitario redistribuisce cellule e segnali citochinici e il rene varia l'escrezione di acqua ed elettroliti. La notte costituisce una fase organizzata di manutenzione, consolidamento e risparmio energetico selettivo.

Nella seconda parte della notte il cortisolo aumenta gradualmente e prepara il passaggio alla veglia. La melatonina rimane elevata finché il buio sostiene l'attività pineale, poi si riduce verso il mattino. Nello stesso intervallo la temperatura corporea attraversa il proprio minimo. Il risveglio nasce dall'integrazione di segnali endocrini, termici e nervosi che iniziano a cambiare prima dell'apertura degli occhi.



Le curve indicano fase e andamento generale, non valori clinici individuali.

Andamento schematico normalizzato di cortisolo, melatonina, temperatura corporea e ormone della crescita, GH (Growth Hormone), nell'arco delle 24 ore.

9. Risveglio e prima mattina: attivazione coordinata

Il risveglio fisiologico comporta una rapida riorganizzazione autonoma e cardiovascolare. Il tono simpatico aumenta, frequenza cardiaca e pressione risalgono rispetto alla fase notturna e il cortisolo mostra spesso un'ulteriore risposta nei primi 30-45 minuti dalla veglia. Questa transizione sostiene vigilanza, mobilitazione dei substrati e capacità di affrontare le richieste della fase attiva.

La luce naturale del mattino costituisce un segnale temporale particolarmente efficace. Anche in una giornata coperta l'intensità esterna supera di solito quella degli ambienti chiusi e aiuta a

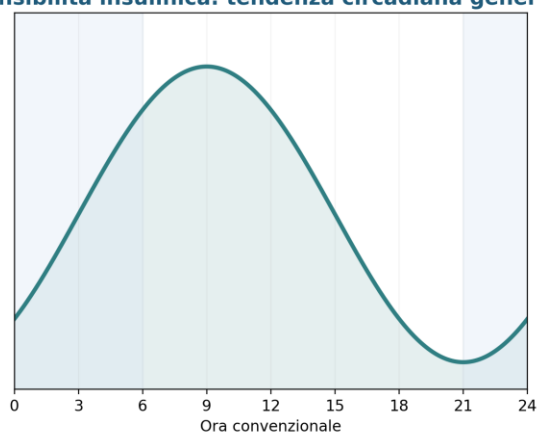


stabilizzare la fase circadiana. L'esposizione non richiede un rituale cronometrato: conta che la retina riceva una quantità adeguata di luce nella prima parte della giornata biologica. Una buona esposizione diurna rafforza anche il contrasto con la sera e può ridurre la vulnerabilità agli stimoli luminosi tardivi.

Metabolismo del glucosio

In media la tolleranza al glucosio e la sensibilità insulinica risultano migliori nella prima parte della giornata rispetto alla sera. Ciò non significa che tutti debbano concentrare i carboidrati appena svegli, perché attività fisica, composizione del pasto, stato metabolico e cronotipo modificano la risposta. Il punto utile è un altro: un identico carico nutrizionale non viene necessariamente gestito allo stesso modo in ogni fase biologica.

Sensibilità insulinica: tendenza circadiana generale



In media la tolleranza al glucosio è migliore nella prima parte della giornata biologica e peggiora nella fase serale/notturna; cronotipo e stato metabolico modificano il profilo.

Tendenza generale della sensibilità insulinica nel corso della giornata biologica.

10. Mattino e tarda mattina: vigilanza, lavoro mentale e disponibilità energetica

Per molti soggetti la prima parte della giornata offre una buona finestra per i compiti che richiedono controllo esecutivo, concentrazione e pianificazione. I cronotipi serotini possono raggiungere più tardi il proprio massimo cognitivo. La tendenza media non va trasformata in una regola universale: i compiti più impegnativi trovano posto nella finestra personale di maggiore vigilanza, che conviene proteggere dalla frammentazione e dalle attività di scarso valore cognitivo.

Il pasto mattutino può sostenere questa fase quando rispetta appetito, obiettivi metabolici e abitudini individuali. Una colazione composta quasi esclusivamente da zuccheri rapidamente disponibili tende a generare una risposta glicemica più rapida e una sazietà meno stabile. Proteine, grassi di buona qualità, fibre e carboidrati prevalentemente integrali o in chicco rendono l'assorbimento più graduale e favoriscono una disponibilità energetica più regolare.



Take Home Message

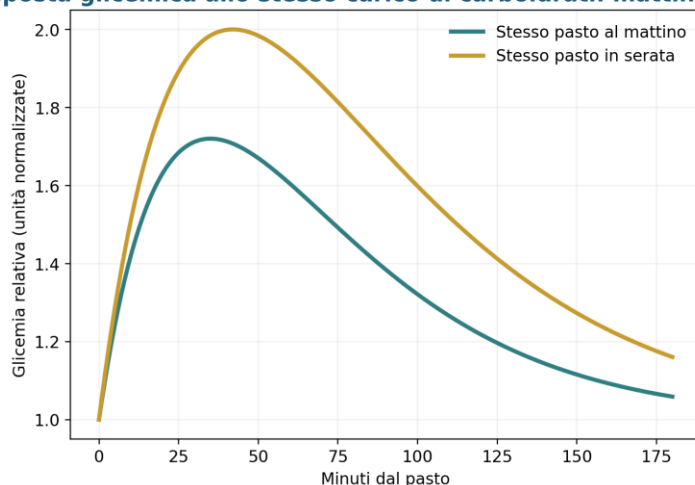
La fisiologia del mattino favorisce l'attivazione. La luce naturale, un pasto adeguato quando previsto dal piano individuale e il lavoro cognitivo collocato nella propria finestra di massima efficienza sfruttano segnali che l'organismo tende già a produrre spontaneamente.

11. Pranzo e fase post-prandiale: il metabolismo incontra il movimento

In una strategia crononutrizionale coerente il pranzo può diventare il pasto principale della giornata. L'obiettivo non consiste nel concentrare indiscriminatamente le calorie; consiste nel collocare una quota importante dell'energia nella fase attiva, quando movimento e gestione metabolica sono in genere più favorevoli rispetto alla tarda sera. La qualità del pasto rimane decisiva: un buon timing non compensa eccessi energetici, scarsa qualità nutrizionale o insufficiente apporto proteico.

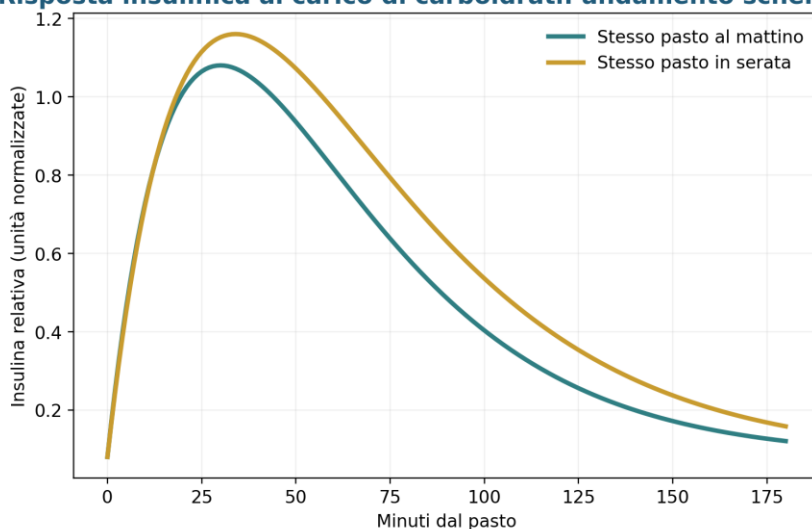
Il movimento leggero dopo il pasto rappresenta un mezzo semplice per contenere l'escursione glicemica. La contrazione muscolare facilita la captazione di glucosio e interrompe la sedentarietà post-prandiale. Una breve camminata o qualche attività domestica risultano spesso più sostenibili di un allenamento formale. La continuità del comportamento conta più della ricerca di un protocollo perfetto.

Risposta glicemica allo stesso carico di carboidrati: mattino vs sera



Schema concettuale coerente con studi crossover: la risposta glicemica post-prandiale tende a essere più elevata in serata. Non rappresenta mg/dL reali.

Risposta glicemica relativa dopo uno stesso carico di carboidrati consumato al mattino o in serata. Le curve sono schematiche e riflettono la maggiore glicemia post-prandiale serale osservata in studi crossover.

**Risposta insulinica al carico di carboidrati: andamento schematico**

La differenza insulinica media mattino-sera è meno consistente di quella glicemica; la figura evita volutamente una falsa precisione quantitativa.

Risposta insulinica relativa allo stesso carico di carboidrati. La differenza mattino-sera è meno consistente di quella glicemica e la figura evita una falsa precisione quantitativa.

Una meta-analisi di studi crossover condotti in adulti sani ha rilevato una risposta glicemica post-prandiale più elevata in serata rispetto al mattino, senza una differenza significativa dell'insulinemia. Questo dato impedisce una semplificazione frequente: la minore tolleranza serale non equivale semplicemente a 'più insulina'. Entrano in gioco sensibilità insulinica, secrezione, produzione epatica di glucosio, ritmi pancreatici, attività muscolare e altri determinanti.

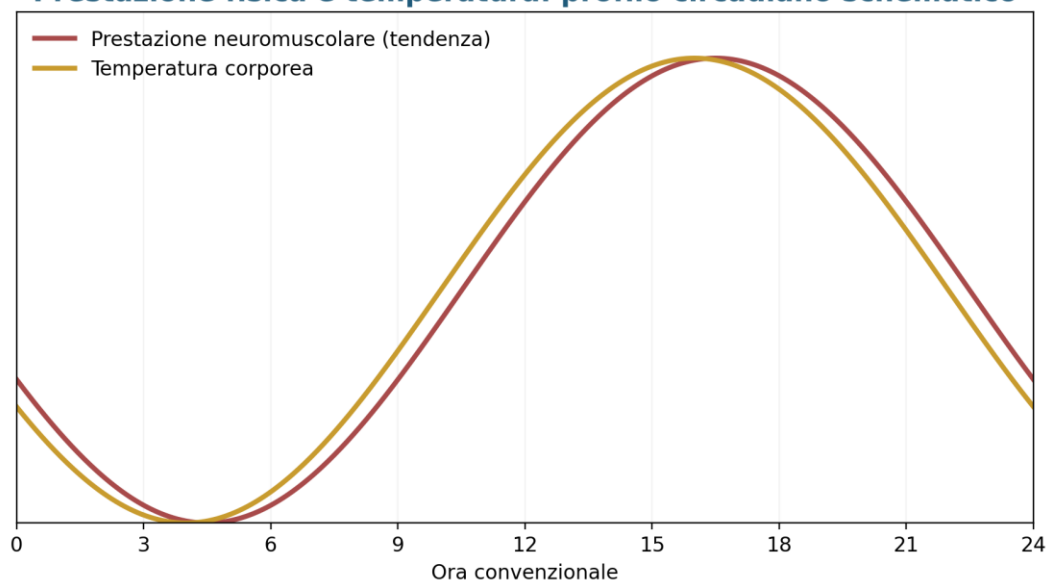
Il dip post-prandiale e il sonnellino fisiologico

Il calo di vigilanza del primo pomeriggio non coincide necessariamente con un problema digestivo. In molti soggetti compare anche dopo un pranzo leggero perché, in quella fascia, la spinta circadiana alla veglia può ridursi; quantità e composizione del pasto, sonno della notte precedente e durata della veglia possono accentuare oppure attenuare il fenomeno. Un sonnellino breve, indicativamente di 10-20 minuti, riduce temporaneamente la pressione omeostatica del sonno e può migliorare vigilanza e prestazione. Se il riposo si prolunga o viene collocato troppo tardi, la pressione di sonno serale può invece diminuire e l'addormentamento può diventare più difficile, soprattutto nei soggetti predisposti all'insonnia. Il sonnellino va quindi usato come strumento fisiologico personalizzato e non come compensazione abituale di un sonno notturno insufficiente.

12. Pomeriggio: prestazione fisica, temperatura e recupero

La temperatura corporea aumenta progressivamente durante la fase attiva e, in molti soggetti, diverse misure di prestazione neuromuscolare raggiungono valori elevati nel pomeriggio o nella prima serata. Forza, potenza, coordinazione e flessibilità possono beneficiare di questa fase. L'allenamento mattutino rimane comunque efficace: abitudine, cronotipo e adattamento specifico all'orario attenuano spesso gran parte delle differenze medie.

Prestazione fisica e temperatura: profilo circadiano schematico



L'orario ottimale dell'esercizio non è universale: aderenza, cronotipo, obiettivo clinico e sonno hanno priorità sulla sola ora del giorno.

Profilo schematico di temperatura corporea e prestazione neuromuscolare nelle 24 ore.

L'orario dell'esercizio va scelto in funzione dell'obiettivo e del contesto. Alcuni studi indicano possibili vantaggi metabolici dell'attività pomeridiana o serale nel diabete di tipo 2, mentre chi dorme peggio dopo un allenamento intenso tardivo dovrebbe preferire una fascia più precoce. Le revisioni sistematiche non individuano un'unica ora superiore in ogni circostanza. L'aderenza viene prima, seguita dalla compatibilità con sonno, terapia, pasti e cronotipo.

13. Sera: riduzione progressiva dell'attivazione

La sera dovrebbe accompagnare gradualmente il passaggio dalla fase attiva al sonno. Temperatura, tono autonomico, segnali endocrini e attività mentale richiedono tempo per modificarsi. Luce intensa, lavoro cognitivo molto eccitante, pasti abbondanti e allenamenti ad alta intensità possono ostacolare questa transizione nei soggetti sensibili.

La cena deve rispettare fabbisogno energetico e obiettivi clinici. In molti casi una quota energetica più contenuta rispetto al pranzo facilita la gestione metabolica e riduce il carico digestivo vicino al sonno. Una cena molto tardiva prolunga la sovrapposizione fra digestione, termogenesi e notte biologica. Qualità dei carboidrati, apporto proteico e tolleranza gastrointestinale contano più di un divieto astratto rivolto a un singolo nutriente.

La luce artificiale serale va gestita senza demonizzarla. L'effetto biologico dipende dalla combinazione di intensità, spettro, distanza dall'occhio e orario. Una progressiva riduzione della luminosità, l'uso di luce ambientale indiretta e la limitazione delle sorgenti molto intense vicine al volto aiutano a conservare il contrasto fra giorno e notte.



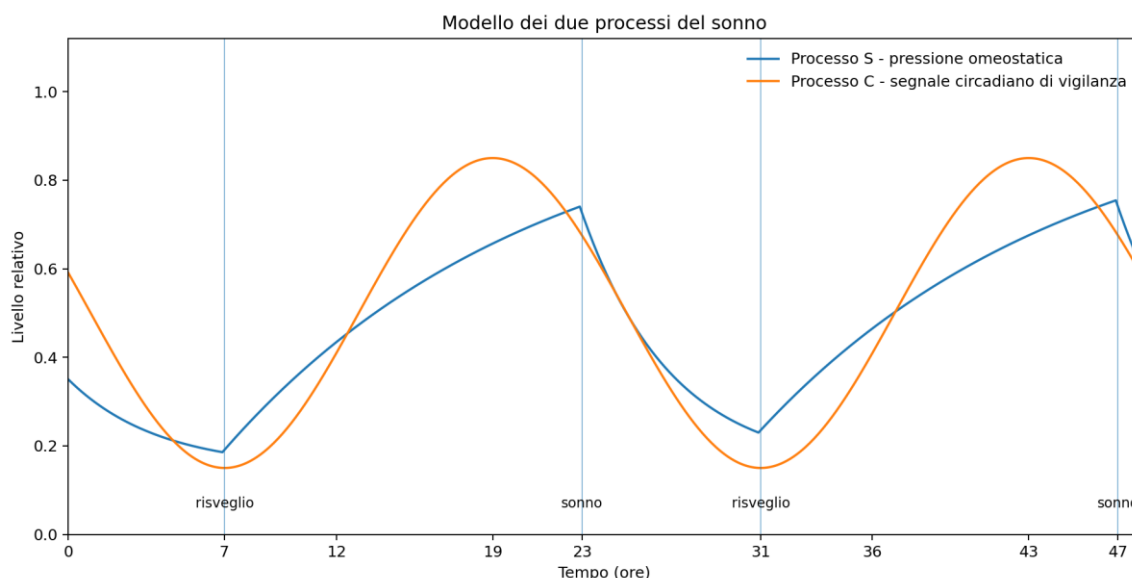
14. Sonno: architettura, riparazione e memoria

Il sonno segue cicli nei quali si alternano fasi NREM, Non-Rapid Eye Movement, e REM, Rapid Eye Movement. Il sonno N3, che rappresenta lo stadio profondo del NREM, è più presente nella prima parte della notte, quando la pressione omeostatica è elevata e numerosi processi di recupero risultano particolarmente attivi. Gli episodi REM tendono invece ad allungarsi verso il mattino. Le ore di sonno non sono intercambiabili: accorciare sistematicamente la parte finale della notte sottrae soprattutto REM, mentre la frammentazione iniziale può compromettere il sonno profondo.

Il modello dei due processi: Processo C e Processo S

La propensione al sonno nasce dall'interazione fra due componenti. Il Processo S descrive la pressione omeostatica: cresce durante la veglia e diminuisce durante il sonno. L'adenosina contribuisce a questo segnale perché il suo effetto aumenta con l'attività neuronale e con il tempo trascorso svegli; la caffeina non annulla il bisogno di dormire ma antagonizza temporaneamente i recettori dell'adenosina. Il Processo C esprime invece la componente circadiana della vigilanza. Nella fase attiva può sostenere la veglia anche quando il Processo S è già elevato; nella notte biologica questo sostegno si riduce e rende più probabile l'addormentamento.

Una veglia prolungata fa crescere il Processo S; luce, cronotipo e orari abituali influenzano invece la fase del Processo C. Il sonnellino riduce in parte la pressione omeostatica e, se dura troppo o termina tardi, può sottrarre pressione al sonno della sera. Il modello spiega anche un'esperienza comune: stanchezza e momento biologico non coincidono sempre. Una persona può sentirsi affaticata e rimanere comunque vigile grazie alla componente circadiana oppure può attraversare una finestra di sonnolenza senza avere accumulato un grande debito di sonno.

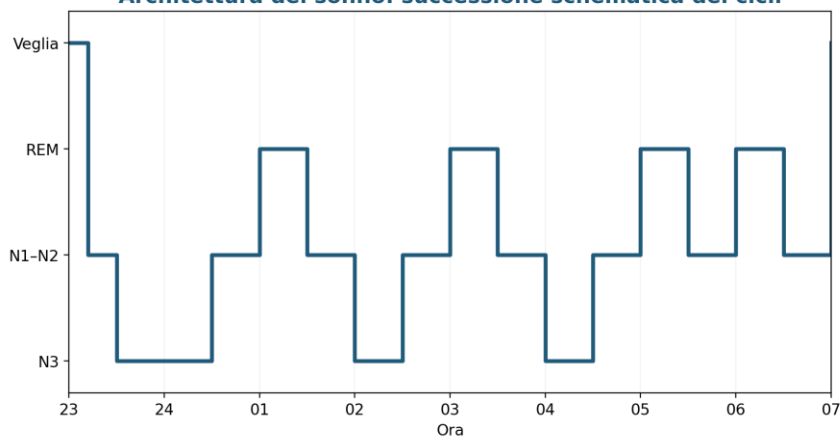


Modello dei due processi del sonno. Il Processo S cresce con la veglia e si riduce con il sonno; il Processo C modula in modo circadiano la propensione alla vigilanza.

Tabella 3C. Sonno, veglia e pressione omeostatica



Componente	Che cosa rappresenta	Quando aumenta / prevale	Quando diminuisce	Letture pratica
Processo S	Pressione omeostatica del sonno	Durante la veglia, soprattutto se prolungata	Durante il sonno	La veglia prolungata aumenta la propensione al sonno.
Processo C	Segnale circadiano di vigilanza	Nella fase biologica attiva	Nella notte biologica	Può sostenere la vigilanza anche con Processo S elevato.
Adenosina	Mediatore del carico di veglia	Con attività neuronale e tempo trascorso svegli	Durante il sonno	La caffeina ne antagonizza i recettori ma non sostituisce il sonno.
Luce mattutina	Zeitgeber del clock centrale	Nelle prime ore del giorno biologico	-	Rafforza la fase attiva e, secondo fase, può anticipare il ritmo.
Luce serale tardiva	Segnale capace di spostare la fase	Con esposizione intensa vicino alla notte biologica	Con riduzione della luce	Può ritardare la fase e ostacolare la transizione al sonno.
Sonnellino breve	Riduzione parziale di Processo S	Quando esiste sonnolenza diurna	Effetto transitorio	Può migliorare la vigilanza senza ridurre eccessivamente la pressione serale.
Sonnellino lungo o tardivo	Riduzione più marcata di Processo S	Se si prolunga o si colloca tardi	-	Può interferire con il sonno notturno nei soggetti sensibili.

Architettura del sonno: successione schematica dei cicli

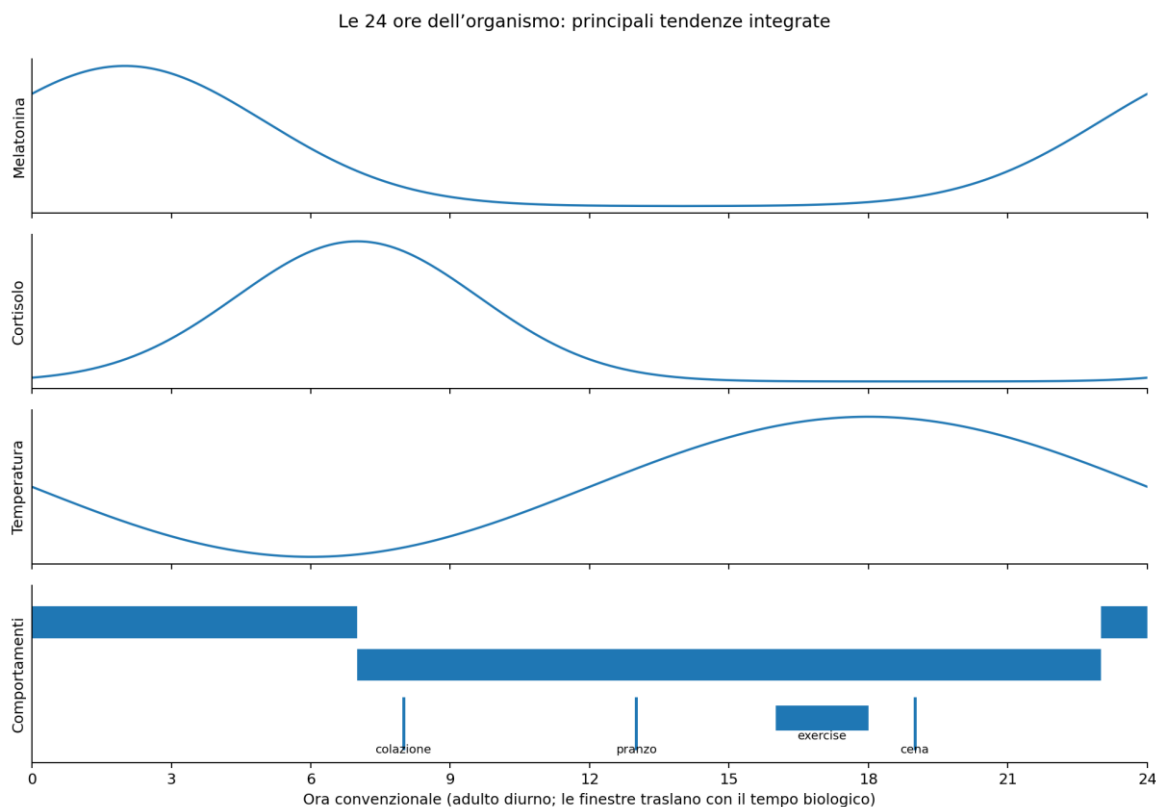
Il sonno profondo N3 prevale nella prima parte della notte; il REM tende ad allungarsi verso il mattino. Il profilo varia con età, pressione omeostatica e timing circadiano.

Architettura schematica del sonno: il sonno N3 prevale nella prima parte della notte, mentre gli episodi REM tendono ad allungarsi verso il mattino.

Il GH, Growth Hormone o ormone della crescita, presenta picchi importanti in relazione al sonno profondo, soprattutto nelle prime ore della notte. La melatonina segnala il buio biologico; il sistema glicinfatico e altri processi di clearance cerebrale sono strettamente collegati al sonno. Il consolidamento della memoria coinvolge sia NREM sia REM. Ridurre il sonno per guadagnare ore di veglia trasferisce il costo su funzioni che l'organismo svolge proprio durante la notte. Per questo la notte non è un intervallo improduttivo bensì una fase biologica specializzata: il valore del sonno dipende dalla durata, dalla continuità, dall'architettura e dalla corretta collocazione temporale.

Tabella 3A. Atlante funzionale delle 24 ore: principali tendenze

Fase biologica	Cervello / sistema nervoso autonomo (SNA)	Metabolismo	Apparato digerente	Cardio-renale	Riparazione / ormoni
Seconda parte della notte	Pressione di sonno ancora elevata; progressivo aumento del drive di risveglio	Produzione epatica di glucosio per sostenere il digiuno	Motilità e secrezioni ridotte rispetto alla fase alimentata	Pressione in genere bassa; escrezione modulata dal sonno	Cortisolo in aumento; melatonina ancora elevata; REM più frequente verso il mattino
Prime 2 ore dal risveglio	Rapida attivazione autonoma e attentiva	Mobilizzazione dei substrati; buona tolleranza glucidica media	Ripresa della motilità; riflesso gastrocolico in molti soggetti	Rialzo pressorio e della frequenza cardiaca	Cortisol awakening response; melatonina in calo
Mattino	Buona vigilanza in molti cronotipi intermedi/mattutini	Sensibilità insulinica generalmente favorevole	Assorbimento e risposta ai pasti efficienti nella fase attiva	Funzioni renali e cardiovascolari pienamente nella fase attiva	Anabolismo dipendente da nutrienti e attività
Pranzo-primo pomeriggio	Possibile calo transitorio di vigilanza	Gestione del pasto; il movimento migliora la captazione di glucosio	Secrezioni, assorbimento e motilità post-prandiale	Aumento del flusso splancnico e adattamento emodinamico	Risposta metabolica al pasto; segnali insulinici
Pomeriggio-prima sera	Temperatura e prestazione neuromuscolare spesso elevate	Elevata capacità di utilizzo dei substrati durante exercise	Progressivo ritorno verso condizioni interdigestive	Buona capacità di risposta allo sforzo in soggetti sani	Segnali da esercizio: AMPK (AMP-Activated Protein Kinase), PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha), rimodellamento
Sera	Riduzione graduale dell'arousal se l'ambiente lo consente	Tolleranza al glucosio mediamente meno favorevole	Un grande pasto tardivo prolunga digestione e termogenesi	Inizia la transizione verso il profilo notturno	Melatonina in aumento in luce attenuata
Prima parte del sonno	N3 più rappresentato; riduzione dell'attività cosciente	Fase post-assorbitiva e progressivo uso dei substrati endogeni	Riposo dalla fase alimentata	Dipping pressorio fisiologico in molti soggetti	Picchi di GH associati al sonno profondo; processi di recupero



Le 24 ore dell'organismo. Schema integrato di luce e buio, sonno e veglia, segnali endocrini, alimentazione, attività fisica e recupero. Le finestre sono schematiche e vanno riferite al tempo biologico individuale.

PARTE IV – GLI OROLOGI DEGLI ORGANI

15. Cervello, cognizione e sistema nervoso autonomo

Il cervello riceve informazioni temporali dalla retina e le traduce in comportamento; ospita anche numerose oscillazioni locali. Attenzione, velocità di reazione, memoria di lavoro, percezione del dolore e propensione al rischio possono variare con la fase circadiana e con il tempo trascorso svegli. La pressione omeostatica del sonno cresce durante la veglia e si sovrappone al segnale circadiano di vigilanza. La prestazione reale nasce dall'interazione fra questi due processi.

Il sistema nervoso autonomo possiede una marcata organizzazione temporale. La fase attiva richiede una maggiore capacità di adattamento cardiovascolare e metabolico, mentre durante il sonno prevale in genere una componente parasimpatica relativa; l'equilibrio cambia però nei diversi stadi del sonno. Frammentazione notturna, dolore, apnea ostruttiva o stress persistente possono mantenere un tono simpatico elevato e attenuare il normale contrasto fra giorno e notte.

Anche la soglia del dolore varia nel corso delle 24 ore. Il fenomeno non dipende soltanto da attenzione e stanchezza: intervengono mediatori endogeni, temperatura, sonno, infiammazione e stato autonomico. Nei pazienti con dolore cronico l'orario abituale del peggioramento può fornire informazioni utili e contribuire alla scelta del timing dell'attività e di alcuni interventi terapeutici.



Sistema nervoso autonomo (SNA), asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e baroriflesso

Il sistema nervoso autonomo non alterna semplicemente una fase simpatica diurna a una fase parasimpatica notturna. Simpatico e parasimpatico modulano continuamente cuore, vasi, bronchi, intestino e metabolismo; il loro equilibrio cambia con postura, pasti, esercizio, emozioni e stadi del sonno. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si integra con questa regolazione: il ritmo del cortisolo prepara la fase attiva, mentre lo stress cronico può appiattire o disorganizzare la normale alternanza fra attivazione e recupero.

La variabilità della frequenza cardiaca, HRV dall'inglese Heart Rate Variability, fornisce informazioni indirette sulla modulazione autonoma battito per battito; non misura da sola il 'tono vagale' e non descrive l'intero sistema nervoso autonomo. Respirazione, frequenza cardiaca, postura, età, farmaci, temperatura e fase circadiana possono modificarla. Il baroriflesso partecipa alla regolazione pressoria battito per battito e interagisce con sonno e attività; la termoregolazione collega a sua volta ipotalamo, circolo periferico e comportamento. Nei confronti longitudinali occorre standardizzare, per quanto possibile, orario, posizione, respirazione e condizioni di misura.

16. Sistema endocrino: cortisolo, melatonina, ormone della crescita (GH), tiroide e ormoni sessuali

Il cortisolo combina un ritmo circadiano con una pulsatilità ultradiana. Nell'adulto diurno i livelli aumentano nella seconda parte della notte, raggiungono valori elevati in prossimità del risveglio e poi si riducono nel corso della giornata. A questo profilo si sovrappongono impulsi di circa 60-90 minuti. La pulsatilità evita un'esposizione recettoriale uniforme ai glucocorticoidi e permette risposte trascrizionali più dinamiche.

La melatonina segnala soprattutto la notte biologica. La secrezione aumenta al buio, rimane elevata durante la notte e si riduce con l'avvicinarsi del mattino e con l'esposizione luminosa. Definirla semplicemente 'ormone del sonno' è riduttivo: la melatonina informa molti tessuti sulla fase notturna e la durata del suo segnale contribuisce alla codifica del fotoperiodo.

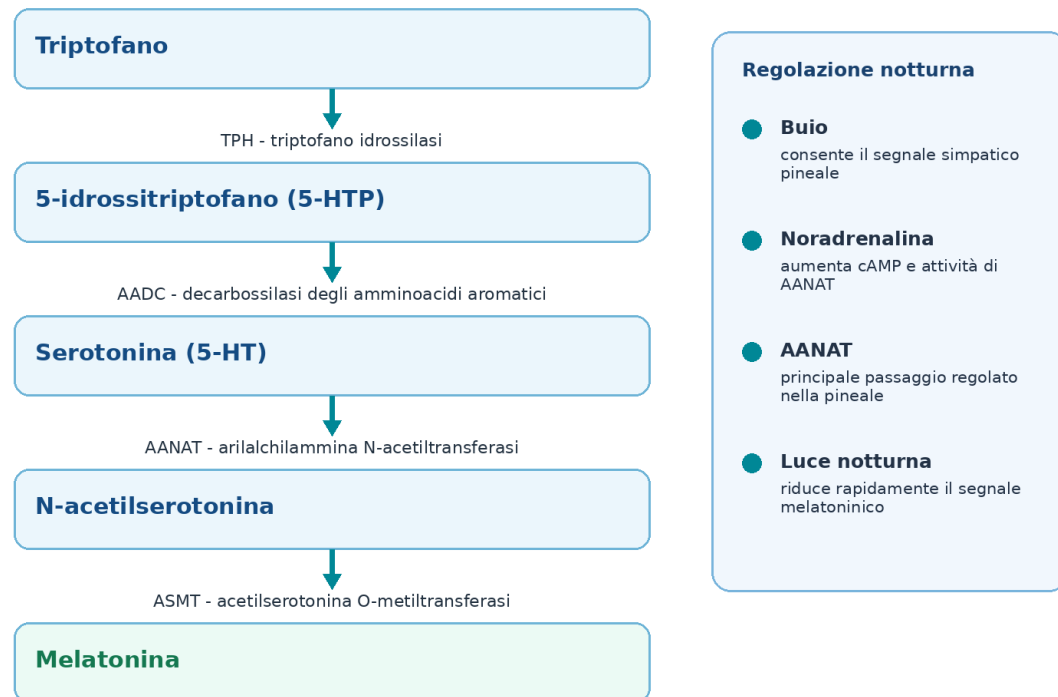
Biochimica della sintesi della melatonina

Nella pineale la melatonina deriva dal triptofano attraverso una sequenza ben definita. La triptofano idrossilasi converte il triptofano in 5-idrossitriptofano; la decarbossilasi degli amminoacidi aromatici produce quindi serotonina. L'arilalchilammina N-acetiltransferasi (AANAT) acetila la serotonina e forma N-acetilserotonina, mentre l'acetilserotonina O-metiltransferasi (ASMT) completa la via producendo melatonina. Il passaggio maggiormente regolato nel tempo è quello controllato da AANAT: di notte il segnale simpatico noradrenergico proveniente dal ganglio cervicale superiore aumenta l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e favorisce l'attività dell'enzima. La luce notturna riduce rapidamente questa attivazione attraverso retina e nucleo



soprachiasmatico. La disponibilità del substrato resta necessaria ma è la regolazione neuroendocrina a trasformare la via serotoninergica pineale in un segnale sistemico della notte.

Biochimica della sintesi della melatonina



Sintesi pineale della melatonina dal triptofano. AANAT costituisce il principale passaggio regolato dal segnale simpatico notturno; ASMT completa la conversione della N-acetilserotonina in melatonina.

Il GH, Growth Hormone o ormone della crescita, è fortemente legato all'inizio del sonno e alla presenza di N3. Anche il TSH, Thyroid-Stimulating Hormone o tireotropina, la prolattina e gli ormoni sessuali presentano oscillazioni temporali; età, sesso, ciclo mestruale, qualità del sonno e patologie endocrine possono però modificarne sensibilmente il profilo. Un singolo prelievo fotografa quindi un sistema in movimento. Quando un parametro mostra una marcata ritmicità, l'orario del campionamento deve accompagnare il valore di laboratorio.

Tabella 3. Alcuni ritmi endocrini di interesse clinico

Sistema	Tendenza temporale	Nota interpretativa
Cortisolo	Aumento nella seconda parte della notte massimo vicino al risveglio, calo diurno	Presenta anche pulsatilità ultradiana; stress e sonno modificano il profilo.
Melatonina	Aumento serale in buio, elevata nella notte, riduzione al mattino	Sensibile alla luce notturna; il timing è più informativo del solo valore.
GH	Picchi associati soprattutto all'inizio del sonno e al N3	Il sonno frammentato può modificare il pattern.
TSH	Ritmo circadiano con aumento notturno in condizioni fisiologiche	Farmaci, sonno e malattia tiroidea modificano l'andamento.



Sistema	Tendenza temporale	Nota interpretativa
Prolattina	Aumenta con il sonno	Il campionamento deve considerare riposo e orario.

17. Fegato, pancreas e tessuto adiposo

Il fegato è uno dei principali organi circadiani. Nel corso della giornata alterna stoccaggio e mobilizzazione del glicogeno, sintesi e ossidazione lipidica, produzione di glucosio, metabolismo degli acidi biliari e trasformazione degli xenobiotici. Gli orari dei pasti influenzano fortemente il clock epatico; un'alimentazione collocata abitualmente in una fase insolita può spostare il ritmo del fegato anche quando il nucleo soprachiasmatico conserva una fase relativamente stabile.

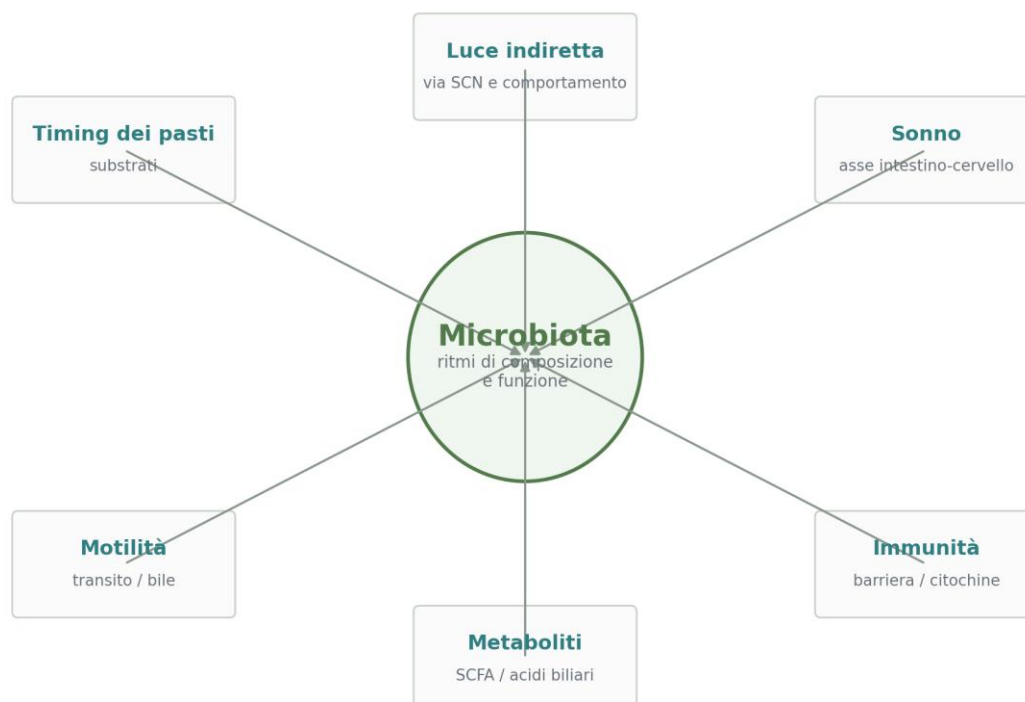
Il pancreas deve poter anticipare l'arrivo dei nutrienti. Le cellule beta possiedono un clock che contribuisce alla competenza secretoria e all'organizzazione della risposta insulinica. In media la tolleranza al glucosio peggiora nella fase serale e notturna. Non occorre trasformare questo dato in un divieto dei carboidrati dopo una certa ora; è più utile evitare che la quota energetica maggiore e i carboidrati più rapidamente disponibili si concentrino con regolarità nella fase meno favorevole alla loro gestione.

Anche il tessuto adiposo partecipa alla temporizzazione attraverso lipolisi, lipogenesi, adipokine e risposta ai glucocorticoidi. Il significato dell'orario dipende dal contesto: attività muscolare precedente, bilancio energetico, sensibilità insulinica, sonno e stress possono amplificare oppure attenuare la risposta allo stesso carico calorico.

18. Intestino, barriera e microbiota

L'apparato gastrointestinale segue ritmi di motilità, secrezione, assorbimento e permeabilità. Il complesso motorio migrante del digiuno, la risposta gastrocolica e l'attività enterica variano in relazione a sonno e alimentazione. Un pasto consumato in una fase insolita modifica subito secrezioni e motilità e invia nello stesso tempo un segnale temporale a enterociti, fegato e microbiota.

Microbiota e tempo biologico: una relazione bidirezionale



Il microbiota non "ha un orologio" unico: oscilla perché cambiano substrati, secrezioni, motilità, ormoni e comportamento dell'ospite.

Il microbiota oscilla insieme all'ospite attraverso disponibilità di substrati, motilità, bile, barriera e segnali immunitari.

Il microbiota intestinale oscilla nella composizione e, ancora più chiaramente, nelle funzioni metaboliche. Non possiede un unico 'orologio' paragonabile al nucleo soprachiasmatico. Le variazioni emergono dall'alternanza di nutrienti, motilità, bile, temperatura, ormoni e segnali immunitari dell'ospite. I metaboliti microbici raggiungono a loro volta intestino, fegato, sistema immunitario e cervello, alimentando una relazione bidirezionale.

Pasti abbastanza regolari e un fisiologico digiuno notturno possono rafforzare il contrasto fra fase alimentata e fase di riposo intestinale. Ciò non giustifica digiuni estremi o uniformi per tutti. Fragilità, sottopeso, età avanzata, diabete in terapia e patologie gastrointestinali richiedono una personalizzazione attenta. Una crononutrizione ben costruita non sacrifica adeguatezza nutrizionale e tollerabilità per inseguire una finestra teoricamente perfetta.

Barriera intestinale e metaboliti come segnali temporali

La barriera intestinale partecipa alla dimensione temporale attraverso tight junctions, muco, turnover epiteliale e immunità mucosale. Permeabilità e risposta agli stimoli non restano costanti nelle 24 ore; pasti tardivi, sonno insufficiente e disallineamento possono alterare la relazione fra epitelio, microbiota e sistema immunitario. La condizione clinica del soggetto rimane decisiva, perché un ritmo fisiologico della barriera non equivale a una leaky gut patologica.

Acidi grassi a corta catena, acidi biliari secondari e metaboliti del triptofano fanno parte del linguaggio biochimico con cui il microbiota comunica con intestino, fegato, sistema immunitario e cervello. Disponibilità di substrati, digiuno notturno, transito e secrezione biliare imprimono a



questi metaboliti una struttura temporale. Il microbiota modula così anche gli orologi periferici, mentre il ritmo dell'ospite modifica a sua volta l'ambiente microbico. La causalità è bidirezionale e non consente di definire un singolo 'orario ideale' valido per ogni ecosistema intestinale.

19. Muscolo, mitocondri, membrane cellulari e pompa sodio-potassio (Na⁺/K⁺-ATPasi)

Muscolo: stimolo, sintesi e recupero

Il muscolo scheletrico svolge funzioni meccaniche, metaboliche ed endocrine. Il clock muscolare regola trasporto del glucosio, uso dei substrati, espressione di geni metabolici e risposta all'esercizio. La contrazione modifica metaboliti, temperatura, calcio intracellulare e vie di segnalazione, diventando essa stessa un forte segnale temporale. L'esercizio sincronizza il muscolo mentre induce adattamenti di forza e capacità ossidativa.

Nel muscolo la fase di attivazione coincide soprattutto con il carico meccanico e metabolico e con l'ingresso dei nutrienti. Tensione, calcio intracellulare e diverse vie di segnalazione traducono lo stimolo in una risposta adattativa: fra queste rientrano AMPK, AMP-Activated Protein Kinase, MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinases, e mTOR, mechanistic Target of Rapamycin. La ricostruzione inizia già durante e subito dopo l'allenamento e non si esaurisce durante la notte: dopo un lavoro di forza la sintesi proteica muscolare può rimanere aumentata per molte ore e spesso per 24-48 ore o più, in funzione di età, stato di allenamento, volume e intensità del carico. Anche cellule satelliti, rimodellamento della matrice pericellulare e riparazione delle microlesioni seguono tempi superiori alla singola notte. Un sonno sufficiente e ben collocato sostiene un ambiente neuroendocrino favorevole; restrizione e frammentazione del sonno possono invece ridurre la sintesi proteica e spostare il bilancio verso un assetto più catabolico.

Mitocondri: attivazione metabolica, controllo di qualità e biogenesi

I mitocondri possiedono una marcata dimensione temporale: cambiano disponibilità dei substrati, respirazione, potenziale di membrana, fissione, fusione e sistemi di controllo della qualità. Esercizio e richieste energetiche attivano rapidamente AMPK, CaMK, Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase, e PGC-1α, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha, un coattivatore trascrizionale centrale nella biogenesi mitocondriale. Da questi segnali partono programmi trascrizionali che proseguono dopo lo stimolo. La fissione aiuta a separare porzioni danneggiate della rete, la mitofagia rimuove gli organelli non più efficienti, mentre fusione e biogenesi contribuiscono a ricostruire una popolazione mitocondriale funzionale. Il processo si sviluppa nell'arco di ore e giorni e non coincide con una presunta ora notturna di rigenerazione.

Digiuno fisiologico e bassa disponibilità energetica favoriscono segnali AMPK-autofagia quando il contesto lo richiede; nutrienti, aminoacidi e mTOR sostengono invece sintesi e crescita nella fase appropriata. Il sonno contribuisce alla regolazione redox, alla proteostasi e al recupero sistemico senza rappresentare l'unico momento di rinnovamento mitocondriale. Una sequenza coerente comprende carico nella fase attiva, recupero adeguato, nutrienti distribuiti secondo l'obiettivo e



sonno regolare. La ripetizione di questo ciclo sostiene sia la biogenesi sia il controllo di qualità mitocondriale.

Catena respiratoria, potenziale di membrana mitocondriale ($\Delta\Psi_m$), cardiolipina e proteostasi mitocondriale

La produzione di ATP, adenosina trifosfato, dipende dalla capacità della catena respiratoria di generare il gradiente protonico che sostiene il potenziale di membrana mitocondriale, indicato come $\Delta\Psi_m$. Substrati, domanda energetica, calcio, ossigeno e stato redox modificano continuamente questo sistema. Un $\Delta\Psi_m$ adeguato sostiene la fosforilazione ossidativa; un'eccessiva iperpolarizzazione o una depolarizzazione persistente possono invece segnalare stress e ridotta qualità mitocondriale. Il ritmo biologico modula domanda e offerta energetica senza imporre lo stesso valore a tutti i tessuti.

La cardiolipina, fosfolipide caratteristico della membrana mitocondriale interna, contribuisce all'organizzazione dei complessi respiratori e alla stabilità delle creste. Lo stress ossidativo può danneggiarla e compromettere la funzione della catena respiratoria. Le ROS, Reactive Oxygen Species o specie reattive dell'ossigeno, entro livelli controllati non sono soltanto prodotti nocivi: partecipano come segnali all'adattamento all'esercizio e alla risposta allo stress. Il danno compare quando la loro produzione supera la capacità dei sistemi di controllo redox e altera strutture o funzioni cellulari.

La qualità della rete mitocondriale dipende anche dalla proteostasi. Chaperoni, proteasi, risposta allo stress mitocondriale, fissione, fusione e mitofagia collaborano alla conservazione di proteine e organelli funzionali. Questi processi richiedono energia e possono essere organizzati temporalmente; non sono confinati al sonno. Il recupero notturno crea condizioni favorevoli alla manutenzione sistemica, mentre selezione e rinnovamento mitocondriale proseguono nelle ore e nei giorni successivi allo stimolo.

Membrane cellulari e pompa Na^+/K^+ -ATPasi: funzione continua e turnover

La membrana cellulare è una struttura dinamica. Fosfolipidi, colesterolo, sfingolipidi, recettori, canali e trasportatori vengono continuamente sintetizzati, spostati, riciclati e degradati; il clock circadiano contribuisce anche alla regolazione del metabolismo lipidico e del traffico di numerose proteine. Nella fase attiva aumentano, in molti tessuti, flussi ionici, trasporto di nutrienti, segnalazione recettoriale e richiesta di ATP. La fase di riposo riduce parte di questo carico e può offrire condizioni favorevoli al turnover e alla proteostasi; la riparazione di membrana prosegue comunque durante tutte le 24 ore.

La pompa Na^+/K^+ -ATPasi, sodio-potassio adenosina trifosfatasi, resta attiva nelle 24 ore perché mantiene i gradienti necessari all'eccitabilità nervosa, alla contrazione muscolare, al trasporto secondario e al controllo del volume cellulare. Stress ossidativo, ischemia, deficit energetico e perossidazione lipidica possono ridurre l'attività; l'ossidazione delle subunità della pompa e delle proteine regolatrici della famiglia FXYD può favorirne anche la degradazione. Quando la cellula rimane vitale, il recupero di ATP, perfusione ed equilibrio redox, insieme al turnover proteico e



lipidico, può sostenere il ripristino funzionale. Ischemia prolungata, necrosi, grave distruzione della membrana o profonda riprogrammazione neoplastica possono invece produrre alterazioni strutturali o di espressione non reversibili con semplici interventi sullo stile di vita.

20. Cuore, vasi e rene

La pressione arteriosa scende in genere durante il sonno e risale con il risveglio. Frequenza cardiaca, attività simpatica, reattività vascolare, coagulazione e funzione endoteliale seguono anch'esse ritmi circadiani. La maggiore frequenza mattutina di alcuni eventi cardiovascolari non dipende da un solo meccanismo: risveglio, aumento pressorio, attivazione simpatica, proprietà emostatiche e vulnerabilità individuale convergono nella stessa finestra temporale.

Il rene possiede un proprio clock. Filtrazione glomerulare, flusso plasmatico renale, escrezione di sodio e acqua, attività dei trasportatori tubulari e sistemi ormonali variano nelle 24 ore. I pasti modificano questi ritmi perché il rene deve gestire carichi di sodio, potassio, azoto e acqua che non arrivano in modo uniforme. Funzione renale, pressione arteriosa e cronobiologia si influenzano reciprocamente.

Il mancato calo pressorio notturno, definito non-dipping, può segnalare una regolazione alterata e in diversi contesti si associa a un rischio cardiovascolare maggiore. L'interpretazione richiede il monitoraggio pressorio delle 24 ore, insieme alla valutazione di qualità del sonno, terapia, eventuali apnee e funzione renale. Una misura distribuita nel tempo contiene informazioni che un singolo valore ambulatoriale non può fornire.

Respirazione e vie aeree

Anche la respirazione possiede una componente temporale. Tono bronchiale, reattività delle vie aeree e sintomi dell'asma possono peggiorare di notte nei soggetti predisposti. Durante il sonno cambiano ventilazione, controllo dei muscoli faringei e risposta ai gas ematici. L'apnea ostruttiva interrompe l'architettura del sonno e altera il normale profilo autonomico e pressorio, con conseguenze che vanno ben oltre la sonnolenza diurna.

21. Immunità, infiammazione, osso e cute

Il sistema immunitario modifica nel tempo traffico leucocitario, espressione recettoriale, produzione di citochine e interazione con i tessuti. Alcune componenti della risposta adattativa e del traffico cellulare sono favorite durante la notte, mentre la fase attiva presenta un diverso assetto di sorveglianza. La temporizzazione distribuisce costi energetici e rischio di esposizione. Sonno insufficiente e lavoro notturno possono attenuare o spostare queste oscillazioni.

Clock immunitario, NF-κB e infiammazione di basso grado

Le cellule immunitarie possiedono orologi autonomi che modulano traffico, fagocitosi, presentazione dell'antigene e produzione di citochine. BMAL1 e CLOCK, fattori trascrizionali del clock, dialogano con i recettori nucleari REV-ERB e ROR e con vie infiammatorie come NF-κB,

Nuclear Factor kappa B. Anche NLRP3, NLR Family Pyrin Domain Containing 3, agisce come sensore di un importante inflammasoma. La risposta a uno stesso stimolo può quindi cambiare in relazione alla fase biologica, senza che esista un'ora universalmente 'buona' o 'cattiva' per l'immunità.

REV-ERB costituisce un nodo interessante perché integra clock, metabolismo e controllo di diversi geni pro-infiammatori. La perdita di ampiezza circadiana, il sonno frammentato e il lavoro notturno possono rendere meno ordinata la regolazione dei segnali immunitari. Nel lungo periodo questo meccanismo può contribuire, insieme a eccesso adiposo, sedentarietà, dieta inadeguata, stress e patologie croniche, al terreno dell'infiammazione di basso grado.

L'inflammaging mostra bene l'intersezione fra tempo circadiano e tempo dell'invecchiamento. Con l'età diminuiscono spesso robustezza dei ritmi, qualità del sonno, funzione mitocondriale e capacità di risolvere lo stress cellulare, mentre aumenta la probabilità di segnali infiammatori persistenti. La cronobiologia non sostituisce il trattamento delle cause dell'infiammazione; può però ridurre un ulteriore fattore di disordine, cioè la perdita di coordinazione temporale fra sistemi immunitari, metabolici e neuroendocrini.

Matrice extracellulare (MEC): il tempo del connettivo

La matrice extracellulare (MEC) non è un'impalcatura passiva. Fibroblasti, tenociti, condrociti e altre cellule connettivali modulano sintesi, secrezione, assemblaggio e degradazione di collagene, proteoglicani e glicoproteine in rapporto sia al carico meccanico sia al clock locale. Integrine, FAK, Focal Adhesion Kinase, citoscheletro, MMP, Matrix Metalloproteinases, e TIMP, Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, traducono movimento e tensioni tissutali in segnali di rimodellamento. La MEC cambia continuamente e partecipa alla regolazione del comportamento cellulare.

In alcuni tessuti ricchi di collagene la produzione e l'assemblaggio della matrice mostrano una vera organizzazione temporale. Studi sperimentali sul tendine indicano una maggiore sintesi di procollagene nella fase notturna e un assemblaggio delle fibrille nella fase diurna; la cosiddetta chrono-matrix è stata osservata anche in cartilagine, cute e disco intervertebrale. Questi dati non autorizzano a trasferire un'ora precisa a ogni tessuto umano. Mostrano però che carico e ricostruzione sono processi concatenati: la fase attiva fornisce lo stimolo meccanico e le ore successive permettono sintesi, maturazione e turnover della matrice.

Sistema miofasciale, meccano-trasduzione e tensegrità

Il carico meccanico non si arresta alla fibra muscolare. La forza si distribuisce attraverso tendini, aponeurosi, fascia e matrice extracellulare; cellule e nucleo ricevono parte di questa informazione attraverso integrine, complessi di adesione, FAK, citoscheletro e canali meccanosensibili. La meccano-trasduzione converte deformazioni e tensioni in segnali biochimici capaci di modificare espressione genica, sintesi di matrice, differenziamento e adattamento tissutale.

Il concetto di tensegrità biologica offre un modello utile per descrivere una rete nella quale tensioni e compressioni si distribuiscono su più scale, dalla struttura corporea al citoscheletro. Non rappresenta una spiegazione esclusiva della biomeccanica; aiuta però a comprendere perché uno



stimolo locale possa produrre adattamenti in una rete connettivale più ampia. Nel contesto cronobiologico interessa soprattutto la sequenza: il carico della fase attiva genera informazione meccanica, mentre ore e giorni successivi consentono trascrizione, sintesi, degradazione e riorganizzazione della MEC.

Questa lettura collega muscolo, fascia, tendine, osso e matrice in un continuum funzionale. Una programmazione efficace dell'esercizio deve alternare carico e recupero senza confondere il recupero con l'immobilità. Movimento di bassa intensità, perfusione, sonno e disponibilità di nutrienti sostengono infatti processi differenti della ricostruzione tissutale.

L'osso è metabolicamente dinamico. Riassorbimento e formazione presentano ritmi circadiani e numerosi trascritti del tessuto osseo oscillano nel tempo; cambiano inoltre calcio, fosfato, PTH, Parathyroid Hormone o paratormone, e marcatori di turnover in rapporto a orario e alimentazione. Fra i marcatori di riassorbimento, il CTX, C-terminal Telopeptide of type I collagen, è uno dei più utilizzati. I suoi valori tendono ad aumentare durante la notte e a raggiungere livelli elevati fra tarda notte e primo mattino, mentre il nadir si osserva più spesso nel pomeriggio. L'alimentazione sopprime in modo marcato il CTX e modifica l'ampiezza di questa oscillazione; i marcatori di formazione mostrano in genere ritmi meno ampi e più variabili. La formula 'l'osso si costruisce di notte' descrive quindi male un processo molto più complesso.

Il carico meccanico della fase attiva fornisce un segnale osteogenico locale; nelle ore successive osteoblasti, osteoclasti, osteociti, ormoni e disponibilità di nutrienti continuano a integrare quel segnale. Sonno e corretta collocazione circadiana contribuiscono alla cornice endocrina e metabolica del rimodellamento. È utile preservare esercizio di forza e impatto quando appropriati, adeguato apporto proteico e minerale e sonno regolare, senza attribuire a un singolo orario il potere di determinare la formazione ossea. La ritmicità dei marker ha invece un'importanza pratica immediata: i prelievi di CTX e di altri marcatori di turnover devono essere standardizzati per orario e condizioni di digiuno quando si confrontano misure nel tempo.

Meccanotrasduzione ossea: osteociti, sclerostina e asse Wnt

Gli osteociti funzionano come sensori del carico e traducono deformazione della matrice e flusso dei fluidi canalicolari in segnali che raggiungono osteoblasti e osteoclasti. Fra i nodi principali rientrano sclerostina e via Wnt/ β -catenina: il carico meccanico tende a ridurre il freno esercitato dalla sclerostina sulla formazione ossea, mentre scarico e immobilità favoriscono il quadro opposto. PTH, stato energetico, ormoni sessuali, proteine, calcio e vitamina D modulano ulteriormente la risposta.

Il timing dell'esercizio può interagire con questi sistemi; le prove nell'uomo non giustificano però un'ora universale nella quale l'osso risponderebbe meglio. Conta soprattutto produrre uno stimolo meccanico adeguato e ripetuto, seguito da recupero e disponibilità nutrizionale sufficienti. La standardizzazione temporale diventa invece indispensabile quando si misurano marker di turnover, perché una variazione circadiana del marker può essere scambiata per una modifica reale del metabolismo osseo.



La cute possiede orologi locali che modulano proliferazione, riparazione, barriera e risposta agli stress ambientali. L'esposizione solare introduce anche una componente stagionale e geografica. La protezione dai raggi ultravioletti (UV) resta prioritaria: riconoscere la luce come Zeitgeber non equivale a raccomandare esposizioni non protette nelle ore a maggiore rischio ultravioletto.

Attivazione e rigenerazione: evitare la falsa dicotomia giorno/notte

L'organismo non divide rigidamente la giornata in ore di lavoro e ore di riparazione. La fase attiva tende a concentrare movimento, carico meccanico, uso dei substrati, trasporto ionico e segnali adattativi; la fase di riposo riduce molte richieste esterne e offre condizioni favorevoli a proteostasi, controllo redox, sonno e recupero. I due momenti sono complementari. Lo stimolo che attiva vie come AMPK, PGC-1 α e mTOR, oppure integrine e cellule ossee, può comparire di giorno, mentre sintesi proteica, turnover di membrane, mitofagia, rimodellamento della MEC e adattamento tissutale proseguono per ore o giorni. La regolarità del ciclo carico-recupero conta più della ricerca di una singola ora di rigenerazione.

Riparazione cellulare, proteostasi e qualità biologica

La manutenzione cellulare comprende sistemi diversi che operano su tempi differenti. Proteasoma e autofagia eliminano proteine o strutture non più efficienti; chaperoni e UPR, Unfolded Protein Response, sostengono il corretto folding e la risposta alle proteine mal ripiegate; i sistemi di riparazione del DNA correggono numerose lesioni; apoptosi e senescenza intervengono quando il danno supera determinate soglie. Queste reti non vengono attivate tutte insieme da un interruttore notturno: rispondono al danno, all'energia disponibile, ai segnali del clock e alle necessità specifiche del tessuto.

Anche la proteostasi possiede una propria organizzazione temporale. Sintesi e degradazione proteica possono oscillare in fase, permettendo il rinnovamento del proteoma senza grandi variazioni della quantità totale di proteine. Tale coordinamento riduce il costo bioenergetico della manutenzione e aiuta a separare nel tempo processi che competono per gli stessi substrati o sistemi enzimatici. Sonno insufficiente, eccesso di stimolo metabolico e disallineamento circadiano possono rendere meno efficiente questa alternanza.

Autofagia e risposta allo stress del reticolo endoplasmatico interagiscono a loro volta con il clock. Il digiuno fisiologico tende a ridurre la segnalazione insulinica e mTOR e può favorire condizioni permissive per l'autofagia, mentre l'arrivo dei nutrienti sposta il sistema verso sintesi e crescita. Nella fisiologia reale i processi si sovrappongono: l'organismo mantiene contemporaneamente una quota di degradazione, sintesi e riparazione. La qualità del ciclo dipende dalla capacità di alternare in modo coerente carico, disponibilità di nutrienti, recupero e sonno.

Messaggio chiave

La fase attiva genera molti degli stimoli che avviano l'adattamento; la fase di riposo e il sonno permettono all'organismo di completarli in un contesto diverso. Rigenerazione e attivazione non sono alternative: costituiscono due momenti dello stesso ciclo biologico.

Tabella 3B. Finestre funzionali di attivazione, ricostruzione e rimodellamento

Sistema / tessuto	Fase di attivazione o carico	Fase di recupero / rimodellamento	Processi dominanti	Lettura pratica
Muscolo	Esercizio, carico meccanico, disponibilità di aminoacidi e glucosio	Ore successive al lavoro e sonno; adattamento spesso 24-48 h o più	mTOR, sintesi proteica, cellule satelliti, riparazione e rimodellamento	Stimolo nella fase attiva; proteine adeguate e sonno sostengono l'adattamento.
Mitocondri	Aumento della richiesta energetica, esercizio, segnali AMPK/CaMK (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase)/PGC-1 α	Ore e giorni successivi; riposo e sonno sostengono controllo redox e proteostasi	Fissione, mitofagia, fusione, biogenesi, sintesi di enzimi ossidativi	Non esiste un'ora unica di rigenerazione: conta la sequenza carico-recupero.
Membrane e Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi	Elevati flussi ionici, trasporto e segnalazione nella fase attiva	Turnover continuo nelle 24 h; il riposo riduce parte della domanda energetica	Ricambio lipidico e proteico, traffico di membrana, ripristino redox e della funzione di pompa	Proteggere ATP (adenosina trifosfato), perfusione e membrane; la pompa non ha una fase di spegnimento.
Matrice extracellulare (MEC) / connettivo	Carico meccanico, integrine, FAK, citoscheletro	Sintesi, secrezione, maturazione e degradazione proseguono dopo il carico	Collagene, proteoglicani, MMP/TIMP; ritmo tissutale specifico	Nel tendine sperimentale procollagene e assemblaggio mostrano fasi diverse; evitare orari universali.
Osso	Carico meccanico e segnali endocrino-metabolici della fase attiva	Turnover continuo; riassorbimento più evidente di notte/primo mattino	Osteoclasti, osteoblasti, osteociti; CTX più ritmico della formazione	Esercizio, nutrienti e sonno contano insieme; standardizzare i marker per orario e digiuno.
Proteostasi / DNA	Stress proteico, ROS (Reactive Oxygen Species; specie reattive dell'ossigeno), replicazione, attività metabolica	Turnover e riparazione distribuiti nelle 24 h; sonno e digiuno modificano il contesto	Proteasoma, chaperoni, UPR, autofagia, DNA repair, checkpoint	Evitare l'idea di una sola ora di riparazione; servono energia, sonno e alternanza carico-recupero.
Immunità / barriera	Esposizione ad antigeni, pasti, attività e segnali neuroendocrini	Traffico e citochine oscillano; la barriera cambia con pasti, sonno e microbiota	BMAL1, REV-ERB/ROR, NF- κ B, NLRP3, tight junctions	Regolarità di sonno e pasti riduce segnali discordanti senza sostituire la terapia delle patologie.



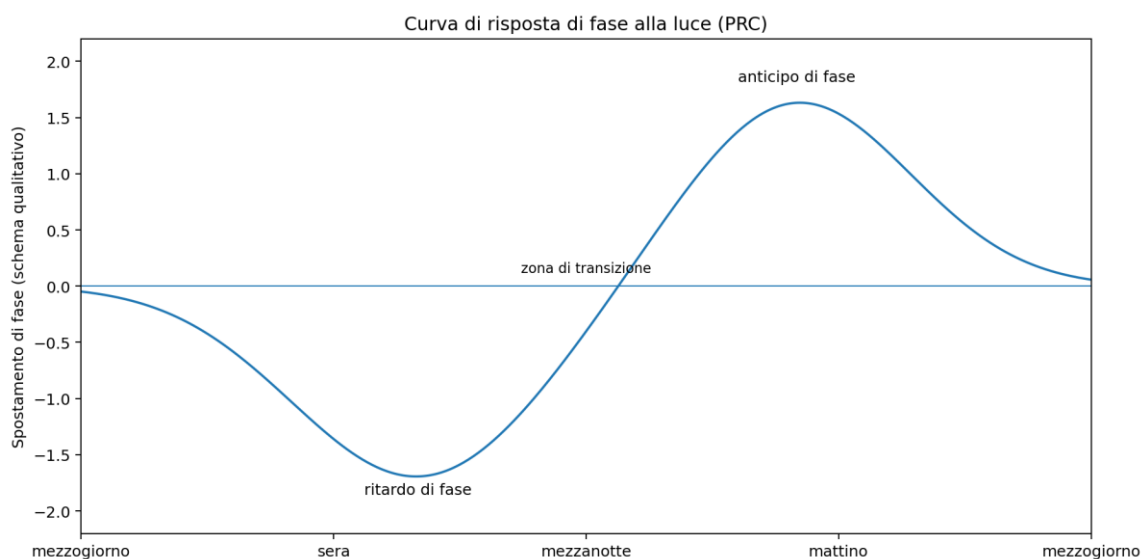
Sistema / tessuto	Fase di attivazione o carico	Fase di recupero / rimodellamento	Processi dominanti	Lettura pratica
Sistema nervoso / sistema nervoso autonomo (SNA)	Veglia, stimoli cognitivi, postura, attività e stress	Recupero distribuito; NREM (Non-Rapid Eye Movement) e REM (Rapid Eye Movement) svolgono funzioni differenti	asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), simpatico/parasimpatico, baroriflesso, glicinfatico, plasticità	Alternare concentrazione e recupero; proteggere continuità e collocazione del sonno.

PARTE V – CRONOBIOLOGIA APPLICATA

22. Luce: il più potente segnale temporale

La strategia luminosa più semplice consiste nell'accentuare la differenza fra giorno e notte. Nelle ore diurne l'organismo dovrebbe ricevere molta più luce di quella tipica di un ufficio; verso sera l'intensità dovrebbe diminuire progressivamente. Lo spettro conta ma intensità e orario hanno un peso almeno altrettanto importante. Concentrarsi soltanto sulla componente blu rischia di far sottovalutare sorgenti bianche molto luminose, biologicamente rilevanti proprio per l'elevata intensità complessiva.

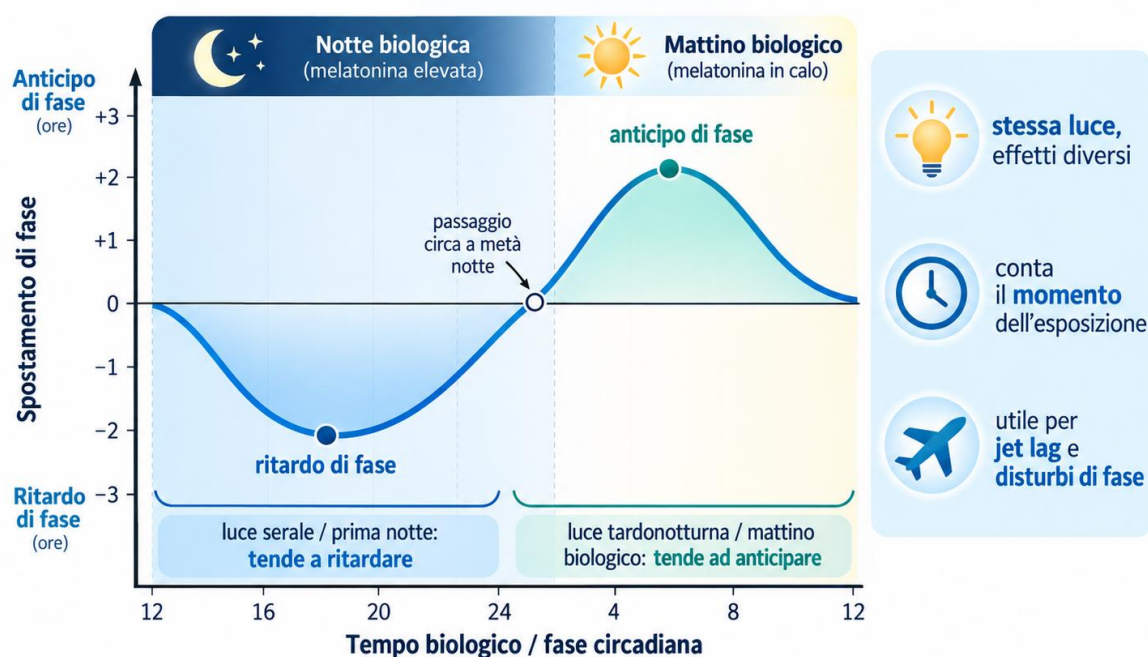
La luce mattutina è particolarmente utile quando la fase tende a ritardare. La luce serale può invece essere impiegata in protocolli specifici per anticipare o ritardare il ritmo, come nel jet lag o in alcuni disturbi circadiani. Il timing deve essere preciso: una luce intensa collocata nella finestra sbagliata può spostare la fase nella direzione opposta a quella desiderata.



Curva di risposta di fase alla luce (Phase Response Curve, PRC)

La curva di risposta di fase alla luce, o Phase Response Curve (PRC), descrive come un'esposizione luminosa possa spostare l'orologio circadiano in direzioni diverse a seconda della fase biologica. Nell'adulto diurno la luce ricevuta nella prima parte della notte tende in genere a ritardare il ritmo; nelle ore tardonotturne e nel mattino biologico tende invece ad anticiparlo. La transizione fra queste zone non è netta e l'entità della risposta dipende da intensità, durata, spettro, esposizioni luminose precedenti e fase interna del soggetto. L'ora civile, da sola, non basta quindi a prevedere l'effetto: la medesima luce può produrre uno spostamento differente se cambia il momento biologico nel quale raggiunge la retina.

Figura. Curva di risposta di fase alla luce (PRC)



Curva di risposta di fase alla luce (PRC). La luce può anticipare oppure ritardare il clock in funzione della fase circadiana in cui viene somministrata; lo schema è qualitativo e non prescrive orari universali.

Tabella 4. Gestione pratica della luce

Fase	Obiettivo	Indicazione pratica	Attenzione
Prime ore dopo il risveglio	Rafforzare la fase attiva	Esporsi all'esterno quando possibile; privilegiare luce naturale.	La risposta dipende dalla fase circadiana e dal cronotipo.
Giornata	Mantenere contrasto giorno-notte	Ambienti ben illuminati e pause all'aperto.	Non sostituire la protezione dai raggi ultravioletti (UV) con la ricerca della luce.
2-3 ore prima del sonno	Favorire la transizione	Ridurre intensità, usare luce indiretta, evitare sorgenti molto luminose vicine agli occhi.	Gli schermi contano soprattutto se luminosi e usati a lungo vicino al volto.

Fase	Obiettivo	Indicazione pratica	Attenzione
Notte	Proteggere il buio biologico	Luce minima necessaria per sicurezza.	In caso di risvegli evitare di accendere illuminazione intensa se non serve.

Temperatura, infrarosso vicino e fotobiomodulazione

La temperatura corporea è nello stesso tempo un risultato del clock e un segnale capace di modulare gli oscillatori periferici. Esercizio, pasti, ambiente termico e sonno ne modificano l'andamento. Docce, bagno caldo o sauna possono essere collocati in modo da non ostacolare il successivo calo della temperatura centrale che accompagna l'addormentamento; in alcuni soggetti il riscaldamento periferico serale facilita infatti la dispersione del calore.

L'infrarosso vicino e la fotobiomodulazione agiscono attraverso meccanismi cellulari diversi dalla fotorecezione circadiana retinica. Fra i meccanismi più studiati rientrano la citocromo-c ossidasi, la disponibilità di ATP, adenosina trifosfato, l'ossido nitrico e i segnali redox. Queste tecniche possono trovare spazio in programmi di recupero o supporto tissutale quando esiste un'indicazione; non sostituiscono la luce diurna come Zeitgeber e non possono essere presentate come un semplice surrogato del segnale circadiano. Il loro timing ottimale nell'uomo è ancora oggetto di studio.

23. Crononutrizione: non conta soltanto che cosa mangiamo

La crononutrizione considera insieme qualità, quantità e timing del cibo. Una distribuzione coerente colloca la maggior parte dell'alimentazione nella fase biologica attiva e lascia alla notte un intervallo privo di grandi carichi energetici. In media questo assetto asseconda una migliore tolleranza glucidica nella prima parte della giornata e riduce la sovrapposizione fra digestione intensa e notte biologica.

La formula tradizionale 'colazione da Re, pranzo da Principe, cena da Povero' conserva un valore se viene letta in modo moderno. Non impone una colazione enorme a chi non la tollera; richiama l'attenzione sul modello opposto, nel quale i pasti diurni vengono saltati o fortemente ridotti e gran parte dell'energia, spesso insieme ad alcol e alimenti molto densi, si concentra nella tarda serata. La distribuzione deve comunque rispettare fabbisogno proteico, attività fisica e condizioni cliniche.

Composizione dei pasti

Quando la colazione è prevista, dovrebbe fornire proteine adeguate, grassi di buona qualità, fibre e una quota di carboidrati coerente con l'attività successiva. Il pranzo può essere il pasto più completo e comprendere verdure, proteine, grassi di qualità e una quota importante di carboidrati complessi, preferibilmente da chicchi integri o poco processati. La cena deve sostenere recupero e sazietà senza imporre un carico digestivo eccessivo. Il rapporto fra macronutrienti va adattato all'atleta, all'anziano, al diabete, alla sarcopenia e alle altre condizioni cliniche.

Il chicco conserva una struttura fisica che tende a rallentare la disponibilità dell'amido rispetto a molte farine. I cereali antichi possono offrire caratteristiche agronomiche e tecnologiche

interessanti, senza risultare universalmente superiori sotto ogni profilo nutrizionale. Grano saraceno, quinoa e amaranto ampliano la varietà alimentare e sono naturalmente privi di glutine; la scelta finale deve rispettare tolleranza, fabbisogno e contesto clinico.

Oltre il glucosio: il tempo dei segnali metabolici

La crononutrizione non si esaurisce nel rapporto fra glicemia e insulina. Lipolisi, trigliceridi post-prandiali, incretine, acidi biliari, leptina, grelina e utilizzazione degli aminoacidi possiedono una propria organizzazione temporale e rispondono anche all'orario dei pasti. Alcune oscillazioni dipendono soprattutto dal clock, altre riflettono l'alternanza fra fase alimentata e digiuno; nella fisiologia reale i due livelli si sovrappongono. La risposta a un pasto nasce perciò dall'incontro fra fase circadiana, composizione del cibo, attività fisica precedente, sonno e stato metabolico. La tabella riassume le tendenze più utili sul piano clinico senza trasformarle in prescrizioni orarie rigide.

Tabella 5A. Ritmi circadiani dei principali segnali metabolici

Segnale / processo	Tendenza temporale	Principali modulatori	Implicazione pratica
Sensibilità insulinica	In media più favorevole nella prima parte della giornata biologica; tende a ridursi verso sera.	Cronotipo, attività fisica, sonno, stato metabolico.	Lo stesso carico glucidico può produrre una risposta diversa in fasi differenti.
Tolleranza al glucosio	Generalmente migliore nella fase attiva e meno favorevole in tarda sera/notte.	Secrezione insulinica, fegato, muscolo, clock pancreatico.	Evitare di concentrare abitualmente i maggiori carichi glucidici nella notte biologica.
Trigliceridi post-prandiali	La gestione post-prandiale può risultare meno efficiente nelle ore tarde in alcuni soggetti.	Composizione del pasto, attività, adiposità, sensibilità insulinica.	Grandi pasti tardivi possono prolungare lipemia e digestione.
Lipolisi / acidi grassi	Aumentano nel digiuno e quando l'insulina è bassa; il profilo non è indipendente dai pasti.	Insulina, catecolamine, esercizio, bilancio energetico.	Il digiuno notturno favorisce l'uso dei substrati endogeni senza richiedere digiuni estremi.
GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1; incretina) e incretine	La risposta dipende dalla fase alimentata e può mostrare variazioni diurne.	Pasto, glucosio, svuotamento gastrico, clock intestinale.	Il timing modula la risposta ma non sostituisce qualità e quantità del pasto.
Leptina	Tende ad aumentare nelle ore serali-notturne; il profilo è sensibile a sonno e bilancio energetico.	Adiposità, sonno, pasti, restrizione calorica.	Privazione di sonno e irregolarità dei pasti possono alterare la regolazione della sazietà.
Grelina	Mostra incrementi pre-prandiali e risponde agli orari abituali dei pasti.	Digiuno, sonno, abitudine alimentare, composizione del pasto.	Regolarità e qualità del sonno influenzano il segnale di fame.
Acidi biliari	Produzione e ricircolo hanno una componente circadiana e sono fortemente guidati dai pasti.	Clock epatico-intestinale, pasti, microbiota.	Il fegato e l'intestino risentono direttamente del timing alimentare.
Aminoacidi / proteosintesi	La risposta anabolica segue soprattutto esercizio e disponibilità di aminoacidi e prosegue per molte ore.	Carico meccanico, età, apporto proteico, sonno.	Conta la distribuzione proteica giornaliera e il recupero più di una finestra di pochi minuti.

Tabella 5. Distribuzione crononutrizionale orientativa



Pasto	Ruolo	Composizione orientativa	Obiettivo temporale
Colazione	Avvio della fase alimentata	Proteine + fibre + grassi di qualità + carboidrati proporzionati all'attività	Evitare un carico esclusivamente zuccherino; sostenere vigilanza e sazietà.
Pranzo	Pasto principale per molti soggetti	Proteine, verdure, carboidrati complessi/in chicco, grassi di qualità	Collocare una quota energetica importante nella fase attiva.
Cena	Recupero senza eccesso di carico	Proteine adeguate, verdure, quota di carboidrati personalizzata, grassi moderati	Ridurre sovrapposizione tra digestione intensa e notte biologica.

Fermati un attimo

Il timing non rende salutare un alimento inadeguato e la qualità non annulla completamente un timing sistematicamente sfavorevole. La crononutrizione funziona quando struttura, composizione e orario del pasto vengono considerati insieme.

24. Time-restricted eating, digiuno notturno e flessibilità metabolica

Il time-restricted eating concentra l'assunzione calorica entro una finestra quotidiana definita. Le forme precoci, con il cibo distribuito soprattutto nella prima parte della giornata, risultano in linea teorica più coerenti con la fisiologia circadiana rispetto alle finestre molto tardive. Gli studi mostrano risultati promettenti su peso, glicemia e alcuni parametri cardiometabolici; l'effetto dipende però da durata della finestra, apporto calorico, caratteristiche della popolazione e aderenza.

Il digiuno notturno fisiologico crea una fase nella quale insulina e disponibilità di nutrienti diminuiscono e l'organismo ricorre maggiormente ai substrati endogeni. AMPK e mTOR, insieme ad autofagia e lipolisi, non funzionano come interruttori che scattano a un'ora precisa; le loro attività cambiano gradualmente in rapporto a energia disponibile, attività fisica e durata del digiuno. Nell'uomo non esiste un adeguato sostegno sperimentale per attribuire un'ora esatta all'inizio dell'autofagia.

Una finestra alimentare può diventare controproducente quando riduce troppo l'apporto proteico di un anziano, aumenta il rischio di ipoglicemia in un paziente trattato, peggiora la prestazione di un atleta o favorisce una forte compensazione alimentare serale. Il criterio circadiano deve migliorare la fisiologia e rimanere subordinato alla valutazione clinica.

25. Exercise physiology e timing dell'allenamento

L'esercizio sincronizza potentemente il muscolo e modifica temperatura, disponibilità di glucosio, catecolamine, sensibilità insulinica e sonno. La continuità viene prima dell'ottimizzazione dell'orario: il momento scelto deve poter essere mantenuto nel tempo e deve risultare compatibile con sonno e alimentazione. Soltanto dopo questi criteri ha senso rifinire il timing in funzione dell'obiettivo specifico.

L'allenamento mattutino può favorire l'aderenza, aumentare l'esposizione luminosa e anticipare la fase in alcuni soggetti. L'attività pomeridiana o nella prima serata coincide spesso con una temperatura corporea più elevata e con una buona prestazione neuromuscolare. Nel diabete di tipo 2 alcuni studi suggeriscono un vantaggio dell'esercizio più tardivo sul controllo glicemico; una recente meta-analisi nell'adulto generale non ha però individuato una superiorità metabolica chiara e universale del mattino rispetto al pomeriggio-sera.

Il rapporto con i pasti aggiunge un secondo livello di regolazione. Una camminata o un'attività leggera dopo il pasto può limitare l'escursione glicemica. L'allenamento di forza richiede soprattutto un apporto proteico giornaliero sufficiente e ben distribuito; non è necessario concentrare tutto in una finestra anabolica di pochi minuti. Un lavoro intenso a digiuno può essere tollerato da alcuni soggetti allenati senza rappresentare una scelta superiore per ogni obiettivo.

Tabella 6. Timing dell'esercizio: priorità pratiche

Contesto	Finestra spesso utile	Razionale	Limite
Aderenza generale	Quando il soggetto riesce a essere costante	La continuità determina l'adattamento.	Non sacrificare sonno o recupero.
Forza/potenza	Spesso pomeriggio-prima serata	Temperatura e prestazione possono essere più elevate.	L'adattamento all'orario riduce le differenze.
Controllo post-prandiale	Dopo i pasti	La contrazione favorisce captazione di glucosio.	Intensità moderata se la digestione è in corso.
Diabete tipo 2	Possibile vantaggio pomeriggio-sera in alcuni studi	Interazione con glicemia e sensibilità insulinica.	Personalizzare con terapia e CGM (Continuous Glucose Monitoring; monitoraggio continuo del glucosio) quando disponibile.
Sonno fragile	Preferire un orario non tardivo	Riduce rischio di attivazione vicina al sonno.	La risposta all'esercizio serale è individuale.

26. Attività mentale, stress e recupero

La prestazione cognitiva segue ritmi influenzati da cronotipo e pressione di sonno. Molti soggetti lavorano bene nelle ore che seguono il completo risveglio, mentre la sonnolenza post-prandiale può ridurre temporaneamente vigilanza e velocità. Nella seconda parte della giornata una breve pausa, un po' di movimento e luce naturale risultano spesso più utili di un progressivo aumento degli stimolanti.

Lo stress cronico non va confuso con il fisiologico aumento mattutino del cortisolo. Il problema nasce quando l'attivazione perde la propria struttura temporale, il sonno si frammenta e i segnali di recupero diventano insufficienti. La gestione dello stress deve includere anche l'organizzazione del



tempo: fasi di lavoro intenso, pause reali, attività fisica, esposizione all'aperto e una sera capace di ridurre progressivamente l'arousal.

La creatività può emergere più facilmente nelle fasi in cui il controllo esecutivo si allenta e le associazioni diventano più libere; la risposta varia molto fra le persone. Può essere utile osservare per alcune settimane quando compaiono concentrazione, creatività e stanchezza e assegnare poi i compiti alla finestra più adatta. Questa organizzazione rispetta meglio la variabilità individuale rispetto a un lavoro uniforme dall'inizio alla fine della giornata.

27. Cronofarmacologia e timing dei nutraceutici

La cronofarmacologia studia come farmacocinetica, farmacodinamica e vulnerabilità del bersaglio cambino nel tempo. Assorbimento gastrointestinale, flusso ematico, attività enzimatica epatica, funzione renale e sensibilità recettoriale presentano variazioni circadiane. Per alcuni farmaci il timing fa già parte della pratica clinica; per altri le prove disponibili non giustificano modifiche alla prescrizione standard.

L'orario di assunzione di un farmaco non deve essere modificato applicando principi generali senza considerare indicazione, formulazione, emivita e istruzioni del medico. Anche gli integratori possono interferire con sonno, pasti o terapie. La cronobiologia aggiunge una variabile alla farmacologia e alla clinica; acquista valore quando esistono un razionale temporale credibile e dati adeguati sul prodotto e sul bersaglio.

Messaggio chiave

La parola 'crono' non trasforma automaticamente un intervento in medicina di precisione. Un timing clinicamente utile richiede un meccanismo plausibile, prove nell'uomo e compatibilità con terapia, sicurezza e aderenza.

Nutraceutici: il timing deve seguire funzione, assorbimento e tollerabilità

Per i nutraceutici il timing dipende soprattutto da tre criteri: farmacocinetica della molecola, relazione con il pasto e obiettivo fisiologico. Un composto liposolubile può richiedere un pasto contenente grassi; una sostanza che interferisce con il sonno va evitata nella fase serale; un intervento destinato al rilassamento può trovare spazio vicino alla transizione notturna. Sono criteri di orientamento, non prescrizioni universali.

La cronobiologia diventa utile quando il timing aggiunge un vantaggio senza peggiorare aderenza o sicurezza. Prima vengono la prevenzione delle interazioni con farmaci, l'assenza di duplicazioni, il controllo delle dosi e la compatibilità con le finestre alimentari del soggetto. Nei programmi complessi ogni molecola dovrebbe avere una motivazione chiara: assorbimento, bersaglio metabolico, relazione con il sonno oppure tollerabilità gastrointestinale.

PARTE VI – QUANDO GLI OROLOGI SI DISALLINEANO

28. Jet lag, social jet lag e lavoro a turni

Il jet lag nasce perché l'ambiente cambia rapidamente mentre il sistema circadiano conserva per qualche tempo la fase del luogo di partenza. Cervello e organi periferici non si risincronizzano alla stessa velocità. La luce rappresenta lo strumento principale per spostare il pacemaker centrale, mentre pasti, esercizio e sonno aiutano i tessuti periferici a riallinearsi. Conta anche la direzione del viaggio: verso est occorre in genere anticipare la fase; verso ovest è più spesso necessario ritardarla.

Il social jet lag descrive la differenza fra gli orari di sonno dei giorni lavorativi e quelli dei giorni liberi. Senza cambiare città, il soggetto può vivere ogni settimana un piccolo spostamento di fuso. Dormire molto più tardi nel fine settimana compensa in parte il debito di sonno; può però spostare ulteriormente la fase e rendere più difficile il risveglio del lunedì. Quando possibile, è preferibile ridurre il debito già durante la settimana.

Il lavoro a turni crea un problema più complesso: il soggetto deve rimanere vigile quando il sistema circadiano favorisce il sonno e deve cercare di dormire quando luce e ambiente promuovono la veglia. Nessun protocollo è adatto a tutte le situazioni. Rotazione dei turni, durata del lavoro notturno, esposizione luminosa, sonnellini, caffeina, pasti e responsabilità familiari devono essere coordinati. Se i turni cambiano spesso, una completa inversione della fase può essere poco realistica; in questi casi occorre soprattutto proteggere il sonno e ridurre il conflitto metabolico.

Tabella 7. Riduzione del disallineamento

Situazione	Intervento prioritario	Obiettivo
Jet lag verso est	Luce mattutina nella nuova destinazione e riduzione della luce serale secondo fase	Anticipare progressivamente il clock.
Jet lag verso ovest	Luce nella parte più tarda della giornata secondo fase	Ritardare il clock.
Turno notturno stabile	Programmare luce durante il turno, buio nel sonno, pasti non eccessivi di notte	Ridurre conflitto e proteggere il sonno.

Situazione	Intervento prioritario	Obiettivo
Turni rotanti	Evitare continui tentativi di inversione completa se non sostenibili	Preservare una base di regolarità.
Social jet lag	Ridurre differenza tra giorni lavorativi e liberi	Stabilizzare sonno e risveglio.

29. Metabolismo, obesità e diabete

La desincronizzazione circadiana si associa a un peggior controllo glicemico, a insulino-resistenza e ad alterazioni dell'appetito. Negli studi sperimentali, dormire e mangiare in una fase biologica inappropriata può peggiorare alcuni parametri metabolici anche quando la qualità della dieta cambia poco. Nella vita reale il disallineamento si accompagna spesso a sonno insufficiente, minore attività fisica e pasti più densi di energia, fattori che amplificano il problema.

L'obesità non si spiega con il solo orologio biologico e il timing non sostituisce il bilancio energetico. Il momento in cui vengono assunti energia e nutrienti modifica però la risposta metabolica e può influenzare fame, aderenza e distribuzione dei pasti. Una strategia efficace considera insieme quantità, qualità, orario e attività fisica, senza trasformare uno di questi elementi nell'unica causa o nell'unica soluzione.

Nel diabete il timing assume un peso particolare perché farmaci, insulina, pasti e attività fisica interagiscono direttamente. La personalizzazione deve utilizzare glicemie capillari o dati di CGM, Continuous Glucose Monitoring, quando indicati e deve considerare sempre il rischio di ipoglicemia. La cronobiologia può affinare la gestione; non autorizza modifiche autonome della terapia.

30. Sistema cardiovascolare, umore, neurodegenerazione e oncologia

Il mancato calo pressorio notturno, il lavoro a turni e l'irregolarità del sonno si associano a un aumento del rischio cardiometabolico. Il rapporto rimane complesso perché chi vive con ritmi instabili presenta spesso anche più stress, alimentazione disordinata e minore attività fisica. Le società cardiovascolari considerano ormai sonno e salute circadiana componenti rilevanti dello stile di vita cardiometabolico.

Umore e cronobiologia sono strettamente intrecciati. La depressione stagionale costituisce l'esempio più noto; numerosi disturbi dell'umore presentano comunque alterazioni del sonno, della fase e dell'ampiezza dei ritmi. La terapia della luce può essere efficace in condizioni specifiche e richiede cautela nei soggetti a rischio di viraggio maniacale. La regolarità del ritmo sonno-veglia rappresenta spesso una componente concreta della strategia terapeutica.

La neurodegenerazione può alterare l'orologio centrale; a sua volta il disturbo circadiano può aggravare sonno, metabolismo e funzione cognitiva. In oncologia molti geni del clock interagiscono con ciclo cellulare, riparazione del DNA e metabolismo tumorale. Il rapporto ha un rilevante interesse biologico senza consentire di presentare il riallineamento circadiano come trattamento

antitumorale. La cronoterapia oncologica appartiene a un ambito specialistico di ricerca e pratica clinica.



PARTE VII – OLTRE LE 24 ORE: GLI ALTRI TEMPI DELLA BIOLOGIA

31. Ritmi ultradiani: il corpo non lavora in modo continuo

Molti sistemi fisiologici lavorano per impulsi. Il cortisolo presenta una pulsatilità ultradiana sovrapposta al ritmo circadiano; anche GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone, insulina, GH e numerosi circuiti neuronali utilizzano pattern pulsati. In questo modo recettori e vie di segnalazione alternano stimolo e recupero e possono codificare informazione attraverso la frequenza, oltre che attraverso la concentrazione.

Il sonno possiede a sua volta un'organizzazione ultradiana. I cicli NREM-REM, rispettivamente Non-Rapid Eye Movement e Rapid Eye Movement, durano mediamente intorno a 90 minuti, con una variabilità considerevole. Durante la veglia possono comparire oscillazioni dell'attenzione; le prove non giustificano però la prescrizione universale di blocchi di lavoro esattamente di 90 minuti. La fisiologia suggerisce l'utilità di alternare concentrazione e recupero, senza trasformare una media biologica in un timer obbligatorio.

La pulsatilità del cortisolo mostra quanto la modalità di presentazione di un segnale possa contare quanto la sua quantità complessiva. Un'esposizione continua ai glucocorticoidi produce infatti una dinamica recettoriale diversa da quella generata da impulsi fisiologici. Il valore medio, da solo, non descrive sempre in modo sufficiente il funzionamento di un sistema endocrino.

32. Ritmi infradiani e ciclo mestruale

I ritmi infradiani durano più di 24 ore e il ciclo mestruale rappresenta il principale esempio umano. Estrogeni e progesterone cambiano in modo coordinato con FSH, Follicle-Stimulating Hormone, e LH, Luteinizing Hormone, e influenzano temperatura, sonno, uso dei substrati, appetito, percezione dello sforzo e funzione riproduttiva. La variabilità individuale resta elevata e l'ovulazione non coincide necessariamente con un giorno fisso del ciclo.

L'esercizio può essere adattato ai sintomi e alla risposta individuale; le prove disponibili non sostengono programmi rigidi nei quali ogni fase del ciclo richieda obbligatoriamente un diverso tipo di allenamento. La personalizzazione deve considerare sintomi, contracccezione ormonale, disponibilità energetica e obiettivi. Nelle atlete, amenorrea o cicli irregolari possono indicare una bassa disponibilità energetica e richiedono una valutazione clinica.

Esistono anche ritmi pluridiurni che interessano immunità, umore e comportamento; in molti casi le evidenze sono meno solide. Il criterio scientifico rimane la capacità di distinguere un'oscillazione endogena riproducibile da una variazione casuale o da un semplice effetto del calendario sociale.



33. Ritmi stagionali e circannuali

La durata del giorno cambia nel corso dell'anno e offre un segnale prevedibile della stagione. Nei mammiferi la durata della secrezione notturna di melatonina trasmette informazioni sul fotoperiodo; nelle specie fortemente stagionali questo segnale regola riproduzione, metabolismo, pelliccia, immunità e comportamento. Nell'essere umano gli effetti sono più attenuati; sonno, umore, attività fisica, vitamina D, pressione, immunità e comportamento alimentare possono comunque mostrare variazioni stagionali.

Fotoperiodo e segnale stagionale: principio generale



Il fotoperiodo modifica la durata del segnale notturno di melatonina e costituisce una delle principali informazioni stagionali per i mammiferi.

La stagionalità umana non costituisce un destino rigido. Riscaldamento, illuminazione artificiale, disponibilità continua di cibo e vita indoor hanno attenuato molti segnali naturali. L'ambiente costruito può però allontanarsi parecchio dall'ambiente biologico. In inverno, a esempio, una persona può ricevere poca luce diurna e molta luce serale, vivendo di fatto in un fotoperiodo artificiale diverso da quello esterno.

Le stagioni cambiano anche le opportunità di movimento. In molte popolazioni l'attività all'aperto aumenta in estate e diminuisce in inverno. Un programma di salute ben costruito deve tenere conto di questa variabilità e preservare luce naturale, esercizio e regolarità del sonno, senza pretendere di cancellare ogni adattamento stagionale.

Tabella 8. Principali variabili stagionali da considerare

Variabile	Tendenza possibile	Strategia pratica
Fotoperiodo	Giorni corti in inverno, lunghi in estate	Aumentare la luce naturale diurna soprattutto nei mesi con poca esposizione.
Sonno	Durata e fase possono cambiare	Mantenere regolarità e osservare il cronotipo stagionale.

Variabile	Tendenza possibile	Strategia pratica
Attività fisica	Riduzione outdoor in inverno	Programmare alternative indoor e cammino nelle ore di luce.
Vitamina D	Riduzione della sintesi cutanea in molte latitudini	Valutare stato vitaminico in base a rischio e indicazione clinica.
Umore	Possibili sintomi stagionali	Intervenire precocemente su luce, sonno, attività e valutazione clinica se necessario.

34. Ritmi lunari: ciò che sappiamo e ciò che non sappiamo

Il ciclo lunare dura circa 29,5 giorni e influenza in modo evidente maree ed ecosistemi. Nell'essere umano sono state descritte possibili associazioni con sonno, ciclo mestruale, parto e comportamento; i risultati restano però eterogenei e spesso difficili da replicare. La luce lunare è inoltre molto meno intensa delle comuni sorgenti artificiali moderne e il suo impatto dipende in larga misura dall'ambiente.

Un approccio scientifico deve riconoscere che alcune osservazioni meritano ulteriori studi senza trasformarle in effetti clinici già dimostrati. La credibilità della cronobiologia dipende anche da questa distinzione: i ritmi documentati devono restare separati dalle ipotesi ancora aperte.

35. Età, sviluppo e invecchiamento del sistema temporale

Il neonato non possiede fin dall'inizio un ritmo circadiano adulto. Luce, alimentazione e interazioni sociali contribuiscono progressivamente alla maturazione del sistema temporale. Durante l'adolescenza la fase tende a ritardare; con l'avanzare dell'età aumenta spesso la tendenza a dormire e svegliarsi prima. Alcuni ritmi perdono ampiezza e il sonno può diventare più frammentato.

L'invecchiamento non elimina la capacità di sincronizzazione. Una giornata ben strutturata può anzi diventare ancora più importante: luce diurna, attività fisica, pasti regolari, socialità e riduzione della luce notturna forniscono segnali utili quando l'orologio è meno robusto. Nelle persone con decadimento cognitivo una maggiore regolarità ambientale può ridurre confusione serale e frammentazione del sonno, anche se la risposta dipende dalla patologia.

La longevità non richiede lo stesso orario a tutte le età. Un adolescente, un atleta, una donna in menopausa e un anziano sarcopenico presentano esigenze differenti. La coerenza temporale rimane un criterio valido; la sua applicazione deve però cambiare con la fase della vita.



Invecchiamento: perdita di ampiezza e comunicazione fra orologi

Con l'invecchiamento non cambia soltanto l'orario del sonno. In molti sistemi si riducono ampiezza e robustezza delle oscillazioni e la comunicazione fra pacemaker centrale e orologi periferici può diventare meno efficiente. La giornata invia così segnali più deboli; poca luce diurna, scarso movimento, pasti irregolari e sonno frammentato amplificano una vulnerabilità che nasce anche dalla biologia dell'età.

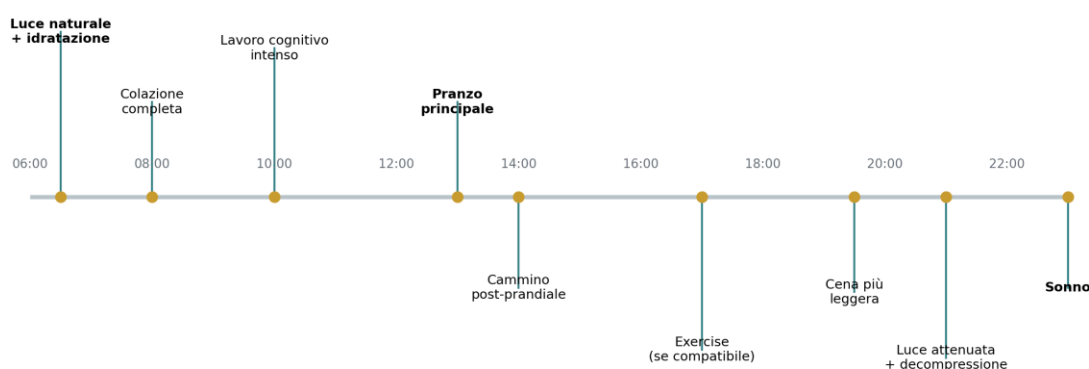
NAD⁺, sirtuine, funzione mitocondriale, autofagia e proteostasi collegano invecchiamento e clock. La riduzione della qualità mitocondriale aumenta il carico redox, mentre una minore efficienza dei sistemi di rimozione facilita l'accumulo di componenti danneggiati. In parallelo inflammaging, sarcopenia e modificazioni della matrice extracellulare (MEC) riducono la capacità di rispondere agli stimoli. Il declino nasce quindi dalla convergenza di più sistemi e non dalla perdita isolata di un singolo ritmo.

La strategia di longevity deve restare personalizzata anche nel soggetto anziano o malato. Luce diurna, esercizio di forza e potenza adattato, attività aerobica, adeguato apporto proteico, sonno, socialità e controllo delle patologie possono rinforzare la struttura temporale. La cronobiologia non promette di arrestare l'invecchiamento; può però ridurre una quota di disordine biologico che accelera perdita di funzione e fragilità.

PARTE VIII – GUIDA PRATICA: COSTRUIRE UNA GIORNATA BIOLOGICAMENTE COERENTE

36. Una giornata-tipo per il cronotipo intermedio

Una giornata biologicamente coerente — esempio per cronotipo intermedio



Gli orari sono esempi: la regola è la coerenza con il tempo biologico individuale, non l'obbedienza a un'ora universale.

Esempio di giornata biologicamente coerente per un cronotipo intermedio. Gli orari servono da riferimento e non rappresentano una prescrizione universale.

Una giornata biologicamente coerente può iniziare con luce naturale, movimento leggero e idratazione. Quando la vigilanza è buona, la prima parte della mattina può essere riservata alle attività cognitive di maggiore valore. I pasti principali trovano spazio nella fase attiva, con un pranzo completo e una cena più leggera; una breve camminata dopo i pasti interrompe la sedentarietà. L'esercizio strutturato dovrebbe occupare la fascia che garantisce aderenza senza disturbare il sonno.

Verso sera intensità luminosa e richieste cognitive dovrebbero diminuire gradualmente. Un orario di sonno abbastanza regolare e una durata adeguata proteggono la continuità della notte. Cene sociali, viaggi o giornate particolari non compromettono questa struttura se rimangono eccezioni e l'organismo dispone di una base stabile alla quale tornare. La salute circadiana dipende più dalla coerenza media delle settimane che dalla perfezione di ogni singola giornata.

Tabella 9. Le 24 ore in pratica

Fase biologica	Funzione dominante	Comportamento utile	Cosa limitare
Risveglio + 0-2 h	Attivazione, cortisolo, rialzo pressorio	Luce naturale, idratazione, mobilità, avvio graduale	Buio prolungato, sedentarietà immediata.
Mattino	Vigilanza e buona gestione dei nutrienti	Lavoro cognitivo, colazione adeguata se prevista, movimento	Picchi ripetuti di zuccheri semplici senza contesto.
Pranzo / primo pomeriggio	Gestione del pasto e calo fisiologico di vigilanza	Pasto completo, cammino breve, pausa	Immobilità prolungata dopo pasto abbondante.
Pomeriggio / prima sera	Prestazione fisica spesso favorevole	Exercise, lavoro operativo, luce naturale	Allenamento tardivo se compromette il sonno.
Sera	Transizione verso la notte	Cena proporzionata, luce ridotta, decompressione	Grandi pasti tardivi, luce molto intensa, lavoro eccitante fino al letto.
Notte	Sonno, recupero, consolidamento	Buio, temperatura confortevole, continuità	Luce, alcol come sedativo, frammentazione evitabile.

37. Personalizzare per cronotipo, obiettivo e patologia

Il cronotipo mattutino può anticipare di una o due ore molte finestre descritte nel volume; il cronotipo serotino può spostarle in avanti. La personalizzazione non dovrebbe però consolidare abitudini estreme quando il ritardo dipende soprattutto da luce notturna, privazione di sonno o obblighi sociali. Occorre distinguere la componente biologica del cronotipo da un comportamento tardivo acquisito.

Anche l'obiettivo modifica il timing. L'atleta deve considerare prestazione, recupero e competizioni; il paziente con diabete deve integrare profili glicemici e terapia; chi soffre di insonnia deve proteggere soprattutto la fase pre-sonno; l'anziano sarcopenico deve dare priorità a proteine sufficienti, esercizio di forza e luce diurna. La stessa regola non può avere lo stesso peso in tutte queste condizioni.



Le patologie possono modificare i ritmi oltre a subirne le conseguenze. Malattie endocrine, dolore cronico, depressione, insufficienza renale, disturbi respiratori del sonno e farmaci possono alterare fase o ampiezza. In questi casi la cronobiologia deve partire dalla diagnosi e dai dati clinici reali, non da un modello ideale della giornata.

38. Come osservare il proprio tempo biologico

Per comprendere il proprio ritmo può essere utile registrare per due settimane orari di sonno e risveglio, qualità del sonno, esposizione all'aperto, pasti, attività fisica, livello di energia ed eventuali sintomi. Nei soggetti con problemi metabolici si possono aggiungere glicemie o dati di CGM, Continuous Glucose Monitoring, quando già indicati. Lo scopo non è controllare ogni minuto della giornata; è riconoscere pattern che si ripetono.

Tre domande offrono spesso informazioni preziose: quando compare la sonnolenza spontanea se la sera non viene artificialmente prolungata? Quando il risveglio avviene con maggiore facilità senza sveglia? In quale fascia compare il miglior rendimento fisico e mentale? Le risposte aiutano a separare la struttura biologica dalle richieste imposte dal calendario sociale.

La tecnologia può aggiungere informazioni utili. Actigrafia, wearable, sensori di luce e CGM descrivono aspetti diversi del comportamento e della fisiologia e richiedono interpretazione. Un punteggio di 'readiness' non misura direttamente il clock molecolare e un singolo valore di HRV, Heart Rate Variability o variabilità della frequenza cardiaca, non definisce da solo lo stato del sistema autonomo. Lo strumento migliora la decisione quando i dati vengono inseriti in un modello fisiologico coerente.

Il tempo della misurazione: confrontare dati davvero confrontabili

Un valore biologico acquista significato soltanto se sono note le condizioni di misura. Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, HRV, temperatura, glicemia, cortisolo, TSH e marker ossei possono cambiare in funzione dell'orario. Nei controlli longitudinali è quindi opportuno ripetere la misura nella stessa fascia biologica quando l'obiettivo consiste nel valutare una tendenza e non una risposta acuta.

BIA e BIS richiedono particolare attenzione. La BIA, Bioelectrical Impedance Analysis, misura l'impedenza bioelettrica; la BIS, Bioimpedance Spectroscopy, utilizza più frequenze per caratterizzare meglio i compartimenti idrici. Idratazione, pasti, attività fisica recente, temperatura, postura e distribuzione dei liquidi modificano resistenza, reattanza e stime derivate. Lo stesso soggetto può mostrare variazioni di ECW, Extracellular Water o acqua extracellulare, ICW, Intracellular Water o acqua intracellulare, angolo di fase o massa magra apparente che riflettono condizioni di misura diverse più che un vero cambiamento tissutale. La standardizzazione dovrebbe includere stesso strumento, stessa posizione, condizioni di idratazione comparabili, riposo pre-test e, quando possibile, stesso orario.

Wearable e CGM aggiungono un vantaggio diverso: descrivono l'andamento e permettono di riconoscere pattern. Il dato richiede comunque il contesto. HRV, sonno stimato dal dispositivo e

glicemia interstiziale non sostituiscono una valutazione clinica; diventano più utili quando vengono messi in relazione con luce, pasti, attività, sintomi e cronotipo.

Tabella 9A. Standardizzare le misure sensibili al tempo

Misura	Variabili temporali	Condizioni da standardizzare	Perché conta
BIA / BIS	Liquidi, temperatura, postura, pasti, esercizio	Stesso strumento e posizione; idratazione comparabile; riposo; stesso orario quando possibile	Riduce falsi cambiamenti di ECW/ICW, massa magra e angolo di fase.
Pressione / HRV	Risveglio, postura, respirazione, stress, farmaci	Stessa fascia, posizione e periodo di riposo; annotare terapia e sintomi	Distingue ritmo fisiologico da variazioni cliniche reali.
Glicemia / CGM	Pasti, exercise, sonno, dawn phenomenon	Interpretare rispetto a orario del pasto e attività	Il pattern è più informativo del singolo valore.
Ormoni	Cortisolo, TSH, prolattina e altri ritmi endocrini	Registrare ora del prelievo, sonno e farmaci rilevanti	Un valore isolato può cambiare significato con la fase biologica.
Marker ossei	CTX (C-terminal Telopeptide of type I collagen; biomarcatore del riassorbimento osseo) e altri marker influenzati da orario e digiuno	Stesso orario e stesse condizioni di digiuno nei follow-up	Evita di attribuire al trattamento una semplice oscillazione circadiana.
Temperatura / wearable	Fase circadiana, sonno, ambiente, movimento	Confrontare trend e non singoli punteggi; mantenere condizioni simili	Aiuta a riconoscere fase e regolarità senza confondere proxy e clock molecolare.

39. Sintesi operativa

1. Stabilizzare il risveglio e proteggere una durata di sonno adeguata prima di ottimizzare dettagli secondari.



2. Aumentare l'esposizione alla luce naturale nella fase attiva, soprattutto nella prima parte della giornata biologica.
3. Ridurre la luce intensa nelle ore che precedono il sonno e mantenere la notte sufficientemente buia.
4. Concentrare i pasti principali nella fase attiva e ridurre la frequenza di grandi carichi energetici tardivi.
5. Usare il movimento post-prandiale come strumento semplice per migliorare la gestione del glucosio.
6. Collocare l'esercizio nell'orario che garantisce aderenza, prestazione e compatibilità con sonno e terapia.
7. Alternare lavoro cognitivo intenso e recupero, rispettando la finestra personale di massima vigilanza.
8. Considerare cronotipo, stagione, età e patologie prima di trasformare una tendenza di popolazione in una regola individuale.
9. Valutare la coerenza dell'intera giornata invece di cercare una singola ora perfetta per ogni funzione.
10. Usare la cronobiologia come strumento di integrazione con medicina, nutrizione ed exercise physiology, non come sostituto della valutazione clinica.
11. Interpretare attivazione e rigenerazione come fasi concatenate: muscolo, mitocondri, membrane, matrice extracellulare (MEC), osso e sistemi di riparazione continuano ad adattarsi per ore o giorni dopo lo stimolo.
12. Standardizzare l'orario delle misure sensibili al tempo, soprattutto nei follow-up: confrontare dati ottenuti in condizioni diverse può creare falsi miglioramenti o falsi peggioramenti.

Take Home Message

La salute temporale nasce dal contrasto: giorno luminoso e attivo, notte buia e protetta; fasi alimentate alternate a fasi di riposo metabolico; carico alternato a recupero. L'obiettivo non è vivere secondo un cronometro ma rendere coerenti i segnali che l'organismo usa per capire quando attivarsi, quando nutrirsi e quando rigenerarsi.



CONCLUSIONI

La fisiologia possiede una dimensione temporale concreta quanto la concentrazione di un ormone o la quantità di un nutriente. Una rete di oscillatori permette all'organismo di anticipare giorno, notte, pasti, attività e stagioni. Il nucleo soprachiasmatico definisce una cornice centrale e i tessuti periferici la interpretano attraverso segnali locali. NAD⁺, sirtuine, AMPK, mTOR, stato redox e disponibilità energetica collegano metabolismo e clock molecolare. Luce, alimentazione, esercizio e sonno possono così rafforzarsi reciprocamente oppure inviare messaggi discordanti.

Il 'quando' modifica il significato del 'cosa'. Lo stesso pasto non genera sempre la medesima risposta glicemica; lo stesso esercizio interagisce in modo diverso con temperatura, sonno e glicemia; la stessa luce può anticipare o ritardare la fase in base al momento dell'esposizione. Una personalizzazione reale deve considerare insieme contenuto dell'intervento e fase biologica.

La stessa logica vale per la rigenerazione. Mitocondri, membrane, pompe ioniche, proteine, matrice extracellulare (MEC), muscolo e osso non possiedono una singola finestra di ricostruzione: lo stimolo della fase attiva e il recupero successivo formano un continuum. Il sonno protegge una parte essenziale di questo processo; sintesi, turnover, autofagia, riparazione e rimodellamento proseguono però su scale che vanno dalle ore ai giorni. Questa prospettiva collega la cronobiologia alla fisiologia reale dei tessuti e impedisce di ridurla a un elenco di orari rigidi.

La cronobiologia non dovrebbe produrre un nuovo catalogo di regole. Il contributo più utile consiste nel restituire coerenza alla giornata. Inseguire decine di picchi ormonali serve meno che rafforzare pochi segnali fondamentali: molta luce nella fase attiva, sonno regolare, pasti collocati prevalentemente nel giorno biologico, movimento quotidiano e una vera transizione serale. In questo ambiente temporale gli organi possono lavorare con maggiore coordinazione.



APPENDICE – SCHEDE RAPIDE

A.1 Cronobiologia essenziale in una pagina

Tabella 10. Scheda rapida

Domanda	Risposta operativa
Qual è il segnale più potente per l'orologio centrale?	La luce, soprattutto per timing e intensità.
Quali segnali sincronizzano fortemente i tessuti periferici?	Pasti, esercizio, sonno-veglia, temperatura e segnali ormonali.
I carboidrati sono vietati la sera?	No. La tolleranza glucidica tende però a peggiorare nella fase serale; quantità, qualità e contesto contano.
Esiste un orario universalmente migliore per allenarsi?	No. Prestazione, cronotipo, aderenza, patologia e sonno determinano la scelta.
Il digiuno più lungo è sempre migliore?	No. Il beneficio dipende da adeguatezza nutrizionale, terapia, età e obiettivi.
La luce blu è l'unico problema serale?	No. Intensità, durata, distanza e orario della luce complessiva sono fondamentali.
I ritmi stagionali esistono nell'uomo?	Sì ma sono più attenuati rispetto a molte specie e fortemente modificati dall'ambiente moderno.

A.2 Indicatori di possibile disallineamento

- Grande differenza fra orari di sonno nei giorni lavorativi e nei giorni liberi.
- Difficoltà costante ad addormentarsi o svegliarsi agli orari richiesti nonostante durata adeguata.
- Necessità di intensa stimolazione luminosa o caffeina per funzionare al mattino e forte attivazione serale.
- Pasti principali concentrati regolarmente nella tarda serata o durante la notte.
- Sonno frammentato associato a lavoro a turni, apnea, dolore o esposizione luminosa notturna.
- Glicemia, pressione o sintomi che mostrano pattern temporali ripetibili e sfavorevoli.
- Ridotta esposizione alla luce naturale durante il giorno e ambiente molto luminoso la sera.

Questi indicatori non costituiscono una diagnosi. Segnalano soltanto che la dimensione temporale merita di essere esaminata insieme ai fattori clinici tradizionali.

GLOSSARIO

Il Glossario raccoglie le sigle e i termini specialistici che ricorrono nel volume. Le definizioni servono come riferimento rapido; il significato fisiologico completo resta affidato ai capitoli nei quali ciascun concetto viene discusso nel suo contesto.

Voce	Definizione
5-HTP	5-idrossitriptofano, intermedio della via che porta dal triptofano alla serotonina e, nella pineale, alla melatonina.
AANAT	Arylalkylamine N-Acetyltransferase. Enzima pineale che acetila la serotonina formando N-acetilserotonina; rappresenta uno dei principali punti di regolazione temporale della sintesi di melatonina.
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase. Chinasi sensibile allo stato energetico cellulare, particolarmente attiva quando la disponibilità di energia si riduce.
ASMT	Acetylserotonin O-Methyltransferase. Enzima che completa la sintesi della melatonina convertendo la N-acetilserotonina.
ATP	Adenosina trifosfato. Principale vettore immediato di energia utilizzabile dalla cellula.
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, analisi dell'impedenza bioelettrica. Tecnica utilizzata per stimare composizione corporea e distribuzione dei liquidi.
BIS	Bioimpedance Spectroscopy, spettroscopia di bioimpedenza. Utilizza più frequenze per caratterizzare con maggiore dettaglio i compartimenti idrici.
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-Like 1, noto anche come ARNTL. Fattore trascrizionale centrale dell'orologio molecolare, partner di CLOCK.
CaMK	Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase. Famiglia di chinasi attivate dal complesso calcio-calmodulina e coinvolte nella trasduzione di numerosi segnali cellulari.
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate, adenosina monofosfato ciclico. Secondo messaggero intracellulare che trasferisce il segnale di diversi ormoni e neurotrasmettitori.
CGM	Continuous Glucose Monitoring. Monitoraggio continuo del glucosio interstiziale mediante sensore.



Voce	Definizione
Chrono-matrix	Organizzazione temporale della sintesi, dell'assemblaggio e del turnover della matrice extracellulare, descritta sperimentalmente in diversi tessuti.
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput. Fattore trascrizionale che, insieme a BMAL1, forma uno dei complessi centrali del clock circadiano.
Cronotipo	Tendenza individuale a collocare sonno, veglia e altre funzioni biologiche in determinate fasi delle 24 ore.
CRY	Cryptochrome. Famiglia di geni e proteine del clock, in particolare CRY1 e CRY2, che partecipa al feedback inibitorio circadiano.
CTX	C-terminal Telo peptide of type I collagen. Frammento del collagene di tipo I utilizzato come biomarcatore del riassorbimento osseo.
DLMO	Dim Light Melatonin Onset. Inizio dell'aumento serale della melatonina in condizioni di luce attenuata; rappresenta un importante biomarcatore sperimentale della fase circadiana.
DNA	Deoxyribonucleic Acid, acido desossiribonucleico. Molecola che conserva l'informazione genetica.
ECW	Extracellular Water, acqua extracellulare. Indica la quota di acqua corporea localizzata fuori dalle cellule.
FAK	Focal Adhesion Kinase. Chinasi delle adesioni focali che collega segnali meccanici e biochimici nella meccanotrasduzione.
FSH	Follicle-Stimulating Hormone, ormone follicolo-stimolante. Gonadotropina secreta dall'ipofisi.
FXD	Famiglia di piccole proteine regolatrici della Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi, denominata dal caratteristico motivo aminoacidico FXD.
GH	Growth Hormone, ormone della crescita. Ormone ipofisario a secrezione pulsatile, strettamente collegato anche all'architettura del sonno.
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1. Incretina intestinale che modula secrezione insulinica, sazietà e svuotamento gastrico.
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone. Ormone ipotalamico che controlla il rilascio ipofisario delle gonadotropine.

Voce	Definizione
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Sistema neuroendocrino centrale nella risposta allo stress e nella regolazione del cortisolo.
HRV	Heart Rate Variability, variabilità della frequenza cardiaca. Descrive la variazione degli intervalli fra battiti consecutivi e fornisce informazioni indirette sulla modulazione autonoma.
ICW	Intracellular Water, acqua intracellulare. Indica la quota di acqua corporea contenuta all'interno delle cellule.
Inflammaging	Infiammazione cronica di basso grado associata all'invecchiamento, nella quale convergono alterazioni immunitarie, metaboliche e tissutali.
LH	Luteinizing Hormone, ormone luteinizzante. Gonadotropina secreta dall'ipofisi.
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases. Famiglia di chinasi che trasmette segnali di crescita, stress e adattamento.
MEC	Matrice extracellulare. Rete di collagene, proteoglicani, glicoproteine e altri componenti che sostiene i tessuti e modula il comportamento cellulare.
Meccanotrasduzione	Processo con cui forze e deformazioni meccaniche vengono convertite in segnali biochimici e, in seguito, in risposte cellulari e trascrizionali.
Mitofagia	Forma selettiva di autofagia che riconosce e rimuove mitocondri danneggiati o non più efficienti.
MMP	Matrix Metalloproteinases. Enzimi che partecipano alla degradazione controllata e al rimodellamento della matrice extracellulare.
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin. Chinasi che integra disponibilità di nutrienti, energia e fattori di crescita con sintesi, crescita cellulare e autofagia.
NAD ⁺ / NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide nelle forme ossidata e ridotta. Coenzima centrale nelle reazioni redox e nella regolazione di vie metaboliche, comprese quelle legate alle sirtuine.
NF-κB	Nuclear Factor kappa B. Famiglia di fattori di trascrizione con un ruolo centrale nelle risposte immunitarie e infiammatorie.

Voce	Definizione
NLRP3	NLR Family Pyrin Domain Containing 3. Sensore intracellulare che può partecipare all'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3.
NREM	Non-Rapid Eye Movement. Insieme degli stadi del sonno nei quali non compaiono i rapidi movimenti oculari caratteristici della fase REM.
PER	Period. Famiglia di geni e proteine dell'orologio circadiano, soprattutto PER1, PER2 e PER3, coinvolta nel feedback del clock.
PGC-1 α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha. Coattivatore trascrizionale importante per biogenesi e funzione mitocondriale.
PRC	Phase Response Curve, curva di risposta di fase. Descrive direzione ed entità dello spostamento circadiano prodotto da uno stimolo, a esempio la luce, nelle diverse fasi biologiche.
Proteostasi	Insieme dei processi che mantengono la qualità del proteoma regolando sintesi, folding, controllo di qualità e degradazione delle proteine.
PTH	Parathyroid Hormone, paratormone. Ormone centrale nella regolazione del calcio e del metabolismo osseo.
REM	Rapid Eye Movement. Fase del sonno caratterizzata da rapidi movimenti oculari, specifici pattern di attività cerebrale e fisiologica atonia muscolare.
REV-ERB	Famiglia di recettori nucleari NR1D1/NR1D2, storicamente denominata reverse erbA. Partecipa al circuito secondario del clock circadiano.
RNA	Ribonucleic Acid, acido ribonucleico. Classe di molecole coinvolte nell'espressione, nel trasferimento e nella regolazione dell'informazione genetica.
ROR	Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor. Famiglia di recettori nucleari che partecipa alla regolazione di BMAL1 e di programmi metabolici e immunitari.
ROS	Reactive Oxygen Species, specie reattive dell'ossigeno. A concentrazioni controllate possono agire come segnali; quando eccedono la capacità di controllo redox possono contribuire al danno ossidativo.



Voce	Definizione
SCN	Suprachiasmatic Nucleus, nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo. Costituisce il principale pacemaker circadiano nei mammiferi.
SIRT1	Sirtuin 1. Deacetilasi NAD ⁺ -dipendente che collega stato energetico, cromatina, metabolismo e orologio circadiano.
SNA	Sistema nervoso autonomo. Regola molte funzioni viscerali attraverso le componenti simpatica e parasimpatica.
TIMP	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Inibitori endogeni che modulano l'attività delle metalloproteinasi della matrice.
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone, tireotropina. Ormone ipofisario che stimola la funzione tiroidea.
UPR	Unfolded Protein Response. Risposta cellulare allo stress provocato dall'accumulo di proteine non correttamente ripiegate, soprattutto nel reticolo endoplasmatico.
UV	Ultraviolet, ultravioletto. Porzione dello spettro elettromagnetico a lunghezze d'onda inferiori a quelle della luce visibile.
Zeitgeber	Segnale temporale esterno capace di sincronizzare un oscillatore biologico. Nell'uomo la luce rappresenta il principale Zeitgeber del clock centrale.
$\Delta\Psi_m$	Potenziale di membrana mitocondriale. Differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana mitocondriale interna, essenziale per la fosforilazione ossidativa.

BIBLIOGRAFIA

- Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354:994-999.
- Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013;217:3-27.
- Conway-Campbell BL, et al. Molecular dynamics of ultradian glucocorticoid receptor action. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;348:383-393.
- de Almeida RS, et al. Is evening carbohydrate intake in healthy individuals associated with higher postprandial glycemia and insulinemia when compared to morning intake? *Journal of the American Nutrition Association*. 2023;42:349-360.
- Dighriri A, et al. The impact of the time of day on metabolic responses to exercise in adults: a systematic review and meta-analysis. *Chronobiology International*. 2024;41:1377-1388.
- Dudek M, Swift J, Meng QJ. The circadian clock and extracellular matrix homeostasis in aging and age-related diseases. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2023;325:C52-C59.
- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiological Reviews*. 2013;93:107-135.
- Gumz ML, Juffre A. Recent advances in understanding the kidney circadian clock mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2024;326:F382-F393.
- Hatori M, Panda S. Response of peripheral rhythms to the timing of food intake. *Methods in Enzymology*. 2015;552:145-161.
- James NR, O'Neill JS. Circadian Control of Protein Synthesis. *BioEssays*. 2025;47:e202300158.
- Kikyo N. Circadian Regulation of Bone Remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:4717.
- Knutson KL, et al. Role of Circadian Health in Cardiometabolic Health and Disease Risk. *Circulation*. 2025.
- Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;39:59-67.
- Mao W, Ge X, Chen Q, et al. Epigenetic Mechanisms in the Transcriptional Regulation of Circadian Rhythm in Mammals. *Biology*. 2025;14:42.
- Martin RA, Viggars MR, Esser KA. Metabolism and exercise: the skeletal muscle clock takes centre stage. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19:272-284.
- Prado CM, Gonzalez MC, Norman K, et al. Methodological standards for body composition assessment—an expert-endorsed guide for research and clinical applications: bioimpedance, dual-energy X-ray absorptiometry, computerized tomography, and ultrasound methods. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2026;123:101283.

- Morris CJ, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2015;112:E2225-E2234.
- Morrison M, Halson SL, Weakley J, Hawley JA. Sleep, circadian biology and skeletal muscle interactions: implications for metabolic health. *Sleep Medicine Reviews*. 2022;66:101700.
- Mortimer T, Smith JG, Muñoz-Cánoves P, et al. Circadian clock communication during homeostasis and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2025;26:314-331.
- Naba A. Mechanisms of assembly and remodelling of the extracellular matrix. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25:865-885.
- Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal changes in immune function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;917:404-415.
- Palmese F, Druda Y, et al. The role of the circadian timing system in sarcopenia in old age: a scoping review. *European Geriatric Medicine*. 2025;16:447-460.
- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354:1008-1015.
- Rynders CA, Broussard JL. Running the clock: new insights into exercise and circadian rhythms for optimal metabolic health. *Journal of Physiology*. 2024;602:6367-6371.
- Saraswathibhatla A, Indana D, Chaudhuri O. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2023;24:495-516.
- Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell*. 2002;111:919-922.
- Schwartz C, Andrews MT. Circannual transitions in gene expression: lessons from seasonal adaptations. *Current Topics in Developmental Biology*. 2013;105:247-273.
- Seinkmane E, Edmondson A, Peak-Chew SY, et al. Circadian regulation of macromolecular complex turnover and proteome renewal. *EMBO Journal*. 2024;43:2813-2833.
- Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA axis-rhythms. *Comprehensive Physiology*. 2014;4:1273-1298.
- Srikanthan K, Shapiro JJ, Sodhi K. The Role of Na/K-ATPase Signaling in Oxidative Stress Related to Obesity and Cardiovascular Disease. *Molecules*. 2016;21:1172.
- Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15:75-89.
- Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18:164-179.

- Zitting KM, et al. Human resting energy expenditure varies with circadian phase. *Current Biology*. 2018;28:3685-3690.
- Zimmet P, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! *Journal of Internal Medicine*. 2019;286:181-191.
- Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014;111:16219-16224.
- Zeng Y, et al. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors. *Cell Death Discovery*. 2024;10:199.
- Xie L, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342:373-377.
- Wu YJ, Zhang SY, Chen HY, et al. Circadian Clock: A Regulator of Immunity in Autoimmune Diseases. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2025;13:e70246.
- Walker WH II, et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry*. 2020;10:28.
- Vetter C, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018;41:762-769.
- St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SBS, et al. Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *Journal of Physiology*. 2012;590:3035-3045.
- Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: the Timezyme. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282:4233-4237.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*. 1982;1:195-204.



L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio o in questa pagina identifica il testo di riferimento.