

## RITMI BIOLOGICI IN SALUTE E IN MALATTIA: ESISTONO DIFFERENZE DI GENERE?



Roberto Manfredini<sup>1</sup>, Fabio Fabbian<sup>1</sup>, Rosaria Cappadona<sup>1</sup>,  
Emanuele Di Simone<sup>1</sup>, Alfredo De Giorgi<sup>1</sup>, Elena Ortona<sup>2</sup> e Alessandra Carè<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione, Università di Ferrara

<sup>2</sup>Centro di Riferimento Medicina di Genere, ISS

**RIASSUNTO** - I ritmi biologici regolano le funzioni del nostro organismo a qualunque livello, ereditati e trasmessi attraverso il DNA, ma poi caratterizzati da una preferenza circadiana individuale (cronotipo). Questi ritmi, principalmente sincronizzati attraverso l'alternanza luce/buio, possono andare incontro a possibili desincronizzazioni (fuso orario, lavoro a turni, cambio dell'ora legale). Una variabilità ritmica è anche nota sia per l'insorgenza di determinate patologie acute (cronorischio) che per le possibilità di terapia temporizzata (cronoterapia). Si sa ancora poco, invece, sulle eventuali differenze di genere in tema di ritmi biologici e di possibile impatto della loro desincronizzazione, che sembrano talora avere effetti maggiori nel genere femminile.

**Parole chiave:** ritmi circadiani; salute; genere

**SUMMARY** (*Biological rhythms in health and disease: are there gender differences?*) - Biological rhythms regulate all bodily functions at any level. They are inherited and transmitted with the DNA, but also characterized by an individual circadian preference (chronotype). The most important rhythm synchronizer is the light/dark alternation, but rhythms may be exposed to possible desynchronizing conditions, such as jet lag, shift work and daylight saving time. A rhythmic pattern is also known for onset of several acute diseases (chronorisk), as well as for possible temporized therapy/chronotherapy. We have less evidence, however, on possible gender differences in biological rhythms and their desynchronization, that seem to have more effects in women.

**Key words:** circadian rhythms; health; gender

[alessandra.care@iss.it](mailto:alessandra.care@iss.it)

La cronobiologia, da χρόνος e βίος (tempo e vita), è una disciplina delle scienze biomediche dedicata allo studio della variabilità delle funzioni di un organismo in rapporto al tempo, organizzate nei cosiddetti ritmi biologici. Le funzioni biologiche di ogni essere vivente oscillano ciclicamente, secondo un andamento ritmico caratterizzato da un picco massimo e uno minimo. A seconda della lunghezza del ciclo, i ritmi biologici vengono classificati in tre tipi principali: a) circadiani (dal latino *circa-dies*, caratterizzati da un periodo di ~24 ore), b) ultradiani (periodo <24 ore), e c) infradiani (periodo >24 ore).

L'orologio circadiano centrale (definito *master clock*) è posizionato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, consiste di circa 20.000 neuroni ed è regolato dall'alternanza luce-buio. L'ablazione chirurgica di tale nucleo, in animali da esperimento, comporta la

perdita dell'oscillazione circadiana a molteplici livelli (1). Orologi circadiani periferici in molti organi sono poi stati identificati a livello cellulare e la loro caratteristica strategica è data dalla cosiddetta anticipazione, ovvero la capacità di mantenere la propria omeostasi in maniera dinamica, prevedendo e anticipando eventuali modificazioni, endogene o ambientali, e adattando le proprie funzioni nella maniera più adeguata (2).

Per quanto riguarda l'essere umano, le caratteristiche ritmiche circadiane, pur se contenute e trasmesse a livello di patrimonio genetico, non sono sempre e comunque uguali. Esiste infatti una preferenza circadiana individuale, definita cronotipo, che può essere orientata prevalentemente alle ore mattutine (allodola o *lark*) o serali (gufo o *owl*) oppure più spesso intermedia fra le due, talvolta con una propensione verso l'una o verso l'altra (3). ▶

## Ritmi circadiani: desincronizzazione

La regolarità ciclica dei ritmi biologici può andare incontro a sfasamenti o desincronizzazioni.

### Sindrome da fuso orario (jet lag)

Uno spostamento aereo intercontinentale attraverso più fusi orari espone l'organismo a uno sfasamento rapido della propria organizzazione temporale in funzione della località di partenza a quella di arrivo, tanto maggiore in base al numero di fusi attraversati e alla direzione del volo. L'organismo tollera maggiormente gli spostamenti verso Ovest (allungamento della giornata) rispetto a quelli verso Est (accorciamento della giornata), e le conseguenze sono date da disturbi del sonno e riduzione delle performance psicofisiche e prestazionali (4). Questi effetti sono però soggetti ad ampie differenze individuali e non vi sono attualmente evidenze su eventuali differenze fra uomini e donne.

### Lavoro a turni (shiftwork)

Con l'avvento della luce elettrica, la classica alternanza luce/giorno e buio/notte ha subito una drastica rivoluzione, consentendo di garantire l'attività lavorativa anche durante le ore notturne. Molteplici categorie di lavoratori sono ormai interessate a questo fenomeno e si stima che il lavoro a turni interessi attualmente almeno il 30-40% dell'intera forza lavoro. La cosiddetta sindrome del lavoratore turnista, caratterizzata da una serie di disturbi a carico, fra l'altro, del sonno, del metabolismo, dell'apparato gastrointestinale e del tono dell'umore, è entrata a far parte ufficialmente della classificazione delle patologie lavorative (5).

### Ora legale

Recentemente, l'attenzione scientifica si è rivolta anche a una ulteriore possibilità di sfasamento e desincronizzazione dei ritmi circadiani, ovvero il cambio dell'ora legale. Anche lo spostamento di una sola ora delle lancette dell'orologio, ripetuto due volte ogni anno, può dare ripercussioni alla salute attraverso una serie di possibili meccanismi favorevoli (6). Il Parlamento Europeo, nel marzo 2020, ha votato l'abolizione dello scatto biennale dell'ora legale dal 2021, lasciando liberi gli Stati Membri di decidere quale orario (solare o legale) preferiscano mantenere in modo permanente. Una recente metanalisi della letteratura disponibile ha da una parte confermato l'aumento significativo (+5%) di infarti del miocardio



nel corso della prima settimana seguente il cambio dell'ora in primavera (ma non in autunno), e dall'altra non ha confermato le prime osservazioni di una maggiore prevalenza nel genere femminile (7).

### Luce-buio

Visto che il sincronizzatore principale dei ritmi biologici è dato dall'alternanza luce-buio, l'attuale significativo aumento della inquinazione luminosa a livello mondiale, sia ambientale che domestica, e specialmente l'esposizione nelle ore notturne (artificial light at night, ALAN), può determinare una serie di conseguenze sulla salute, come la deprivazione del sonno, sovrappeso e obesità, in particolare nelle donne (8). La luce blu, emessa dai comuni dispositivi tecnologici (ad esempio, smartphone, laptop, tablet, e-book, personal computer, TV), ha una capacità di blocco della melatonina nettamente superiore a quella della luce normale e l'esposizione serale produce pertanto un ritardo nell'addormentamento (9). Specialmente le giovani (e giovanissime) generazioni fanno ampio ricorso a tecnologie anche e specialmente nelle ore serali e notturne, e l'effetto è uno spostamento verso il cronotipo gufo. A una revisione della letteratura, anche se non recentissima (10), è emerso come il cronotipo gufo, specialmente nei giovani e nel genere femminile, sia spesso associato a dieta e abitudini di vita non corrette, abuso di caffeina e stimolanti, disturbi metabolici, ansia, depressione, impulsività, aggressività, disturbi del sonno notturno, generalmente di scarsa qualità, seguiti da sonnolenza diurna, senso di spossatezza e anche peggiori risultati scolastici.

## Medicina di genere e ritmi circadiani

Lo studio delle differenze tra i sessi e lo sviluppo di una medicina genere-specifica rappresentano oggi una pietra miliare di grande importanza nel progresso delle scienze della vita. La medicina di genere, o meglio la

medicina genere-specifica, consiste nello studio dell'influenza del sesso, cioè l'aspetto biologico delle differenze e del genere - termine che ha una accezione più vasta e comprende anche aspetti socioculturali e psicologici - sulla fisiologia e sulle patologie umane che colpiscono sia gli uomini che le donne. Consistenti differenze tra uomini e donne si osservano nella frequenza, nella sintomatologia, nella gravità e nella risposta alle terapie per quanto riguarda, ad esempio, l'infarto del miocardio, al punto che sono state redatte raccomandazioni specifiche (11). Da una parte, sappiamo poi che sia l'infarto del miocardio che le principali patologie acute cardiovascolari hanno delle ben precise finestre temporali di insorgenza, con il picco nelle ore del mattino (12), e dall'altra, quando si analizzano gli studi che hanno portato a queste conclusioni, balza agli occhi la carenza di dati analizzati per sesso (13).

È verosimile che anche variazioni nei ritmi biologici abbiano effetti diversi sulla salute di uomini e donne, ma a oggi possediamo evidenze assai limitate. Igiene del sonno, stili di vita, alimentazione e risposta ai nutrienti, attività lavorative (e non solo intese come lavoro a turni) sono solo alcuni dei tanti aspetti che necessitano di ulteriori studi per comprendere se differenze tra uomini e donne nei meccanismi alla base della desincronizzazione dei ritmi biologici possano rappresentare una delle cause delle ben note differenze di genere nella frequenza e gravità di numerose patologie.

## Conclusioni

Conosciamo sempre meglio i segreti dei ritmi biologici, di come essi regolino le funzioni del nostro organismo a qualunque livello, e le implicazioni sulla fisiologia del vivere quotidiano sulla base anche dei diversi cronotipi. Una conoscenza sempre più approfondita degli aspetti temporali delle varie malattie potrà consentire un approccio mirato e più efficace, temporizzato, delle terapie stesse (cronoterapia). È, quindi, necessario uno sforzo comune di ricerca fra scienze di base e scienze cliniche su questi temi. La conoscenza e la considerazione dei ritmi circadiani e delle svariate forme di desincronizzazione con relative ripercussioni sullo stato di salute e una più approfondita conoscenza delle differenze di genere in questo ambito dovrebbero diventare uno strumento importante nel bagaglio culturale degli studiosi di diverse discipline oltre che della pratica quotidiana della medicina. In quest'ottica, il Centro di Riferimen-

to per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità ha iniziato una collaborazione con la Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione dell'Università di Ferrara per approfondire l'impatto della desincronizzazione sull'insorgenza e la progressione delle malattie mettendo in evidenza il ruolo di sesso e genere. ■

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## Riferimenti bibliografici

1. Young ME, Bray MS. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. *Sleep Med* 2007;8:656-67.
2. Edery I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics* 2000;3:59-74.
3. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
4. Manfredini R, Manfredini F, Fersini C, et al. Circadian rhythms, athletic performance, and jet lag. *Br J Sports Med* 1998;32:101-6.
5. Ritonja J, Aronson KJ, Matthews RW, et al. Working Time Society consensus statements: Individual differences in shift work tolerance and recommendations for research and practice. *Ind Health* 2019;57:201-12.
6. Meira e Cruz M, Miyazawa M, Manfredini R, et al. Impact of daylight saving time on circadian time system: an expert statement. *Eur J Intern Med* 2019;60:1.3.
7. Manfredini R, Fabbiani F, Cappadona R, et al. Daylight saving time and acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(3):pii:E404.
8. Park Y-M, White AJ, Jackson CL, et al. Association of exposure to artificial light while at night while sleeping with risk of obesity in women. *Jama Intern Med* 2019;179(8):1061-71.
9. Cajochen C, Frey S, Anders D, et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screens affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* (1985) 2011;110:1432-8.
10. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, et al. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int* 2016;33:68-76.
11. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-47.
12. Manfredini R, Boari B, Salmi R, et al. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular and ischemic heart disease. *Chronobiol Int* 2013;30:6-16.
13. Manfredini R, Salmi R, Cappadona R, et al. Sex and circadian periodicity of cardiovascular diseases: are women sufficiently represented in chronobiologic studies? *Heart Fail Clin* 2017;13:719-38.