

Crononutrizione: una tematica emergente nella gestione del diabete di tipo 2

Chrononutrition: an emerging field in the management of type 2 diabetes

Cristiana Randazzo*, Carola Buscemi*, Anna Maria Barile e Silvio Buscemi

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE) – Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo; UOS di Nutrizione Clinica, Obesità e Metabolismo presso UOC di Gastroenterologia AOU Policlinico “P. Giaccone” - Palermo

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204c>

ABSTRACT

Evidence has been accumulated that a different timing in the consumption of meals, namely the chrononutrition, is able to influence the daily metabolic biorhythms, influencing the onset and possibly the treatment of clinical conditions as obesity and diabetes, including the possibility of independently influencing the cardiovascular risk. Behaviors originating from new social customs are able to interfere with these physiological mechanisms activating of genes and proteins that make individuals more or less flexible, capable of adaptation. So, the inability to adapt could favor a higher risk to health. Therefore, chrononutrition is a characteristic of the diet that is important to address further to the amount of energy and macronutrient intake. Once again, even in this area, the Mediterranean dietary style proves to be a healthy reference approach.

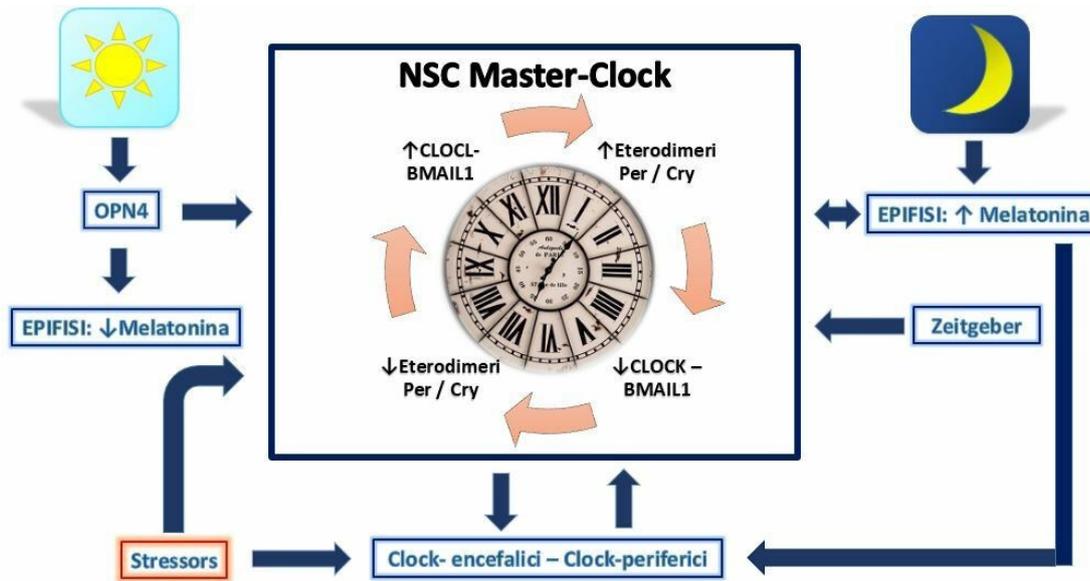
KEYWORDS

Chrononutrition, obesity, diabetes, cardiovascular risk, circadian rhythm, master clock.

INTRODUZIONE

I ritmi circadiani (dal latino *circa*=intorno e *dies*=giorno) sono definiti come oscillazioni nelle 24 ore di eventi biologici e metabolici. Un numero considerevole di queste oscillazioni giornaliere dipende da orologi molecolari endogeni che controllano una parte significativa del genoma. I ritmi circadiani sono regolati da un orologio (circadiano) costituito da una struttura cellulare autonoma presente nella maggior parte dei tessuti ed organi, sia animali che umani, organizzata in modo gerarchico con il nucleo soprachiasmatico (NSC) che agisce da orologio principale, il cosiddetto “*master-clock*” (MC). Il NSC è simmetrico e bilaterale, localizzato appena sopra il chiasma ottico, costituito da circa 50.000 neuroni, organizzati in un core (che riceve la maggior parte dei segnali provenienti dalla retina) ed un guscio esterno. Il NSC ha un ruolo di pacemaker nel sistema che coopera a mantenere la corretta omeostasi dell’organismo (1). Il MC è soggetto a molteplici oscillazioni di funzionamento in risposta a numerosi segnali periferici, il più importante dei quali è la variazione giorno-notte, ed è in grado di influenzare periodiche variazioni di differenti parametri endocrino-metabolici nel corso della giornata. In questi ultimi anni, sono stati condotti studi che hanno indaga-

* C. Randazzo e C. Buscemi hanno parimenti contribuito all’articolo.

Figura 1 ♦ Funzionamento del *master-clock* (1-4)

NSC = Nucleo Soprachiasmatico; OPN4 = Melanopsina; CLOCK = fattore trascrizionale *Circadian locomotor output cycles kaput*; BMAIL1 = fattore trascrizionale *Brain and muscle ARNT-like 1*; Per = proteina *Period*; Cry = proteina *Cryptochrome*.

to l'influenza dell'assunzione di cibo sui ritmi circadiani. Tuttavia, è importante sottolineare come la maggior parte delle informazioni disponibili al riguardo derivano da studi condotti su animali da esperimento e colture cellulari, spesso traslate all'uomo, e pertanto le nostre conoscenze attuali relativamente alla *real-life* clinica non sono esaustive. Questa revisione si propone di valutare se attualmente si disponga di evidenze cliniche relative all'essere umano, se differenti modalità cronologiche di assunzione di una stessa quantità di alimenti nel corso della giornata (orari, ripartizione delle porzioni) siano in grado di produrre effetti clinicamente rilevanti di ordine metabolico e cardiovascolare e pertanto di potenziale interesse nella gestione della malattia diabetica.

IL MASTER-CLOCK

Il *master-clock* è regolato da molteplici sincronizzatori circadiani, cosiddetti *zeitgeber* (dal tedesco *zeit*=tempo e *geber*=donatore). Gli *zeitgeber* consistono in segnali provenienti dalla periferia quali stimoli nervosi simpatici e parasimpatici, messaggi ormonali, alternanza tra consumo dei pasti e digiuno, oscillazione della temperatura interna (1). Tuttavia, il principale segnale che regola l'attivazione del MC è quello luminoso, così è l'alternanza

luce e buio, quindi giorno-notte, che scandisce il tempo del MC. Il segnale luminoso è captato da fotorecettori non visivi presenti nella retina (melanopsina, OPN4); dai gangli di queste cellule contenenti OPN4 si costituisce il tratto retino-ipotalamico che conduce il segnale al NSC (2). L'informazione, giunta al MC, induce la trascrizione di geni (*clock genes*) e la trasduzione di proteine attivatrici o inibitrici del circuito che adattano il ritmo centrale a quello dei *clock* encefalici secondari e dei *clock* periferici (1). Questi ultimi sono presenti nei diversi organi ed apparati e, pur sottostando alla regolazione dell'orologio principale, a loro volta possono inviare *input* all'ipotalamo modificando il ritmo del MC (1). Il risveglio porta all'attivazione dei geni per i fattori trascrizionali *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK) e *Brain and muscle ARNT-like 1* (BMAIL1) con incremento della produzione delle proteine *Period* (Per) e *Cryptochrome* (Cry); queste proteine formano degli eterodimeri Per/Cry che si accumulano all'interno del citoplasma e del nucleo cellulare. L'incremento della concentrazione cellulare degli eterodimeri Per/Cry blocca l'azione di CLOCK-BMAIL1 (1). Successivamente, la progressiva degradazione degli eterodimeri Per/Cry, riducendo l'inibizione su CLOCK-BMAIL1, avvia un nuovo ciclo (Fig. 1) (1). Altri, numerosi, meccanismi secondari post-trasduttori contribuiscono alla regolazione del

sistema (3). La melatonina va considerata tra i principali *zeitgeber*. Si tratta di un ormone liposolubile prodotto dall'epifisi (4) il cui pattern di secrezione si caratterizza per un incremento graduale della produzione in coincidenza del buio sino al raggiungimento di un picco tra le 2 e le 4 di notte con nadir nelle ore diurne. Dal NSC sede del MC si diparte una via di trasmissione noradrenergica che lo collega alla ghiandola pineale inducendo la produzione e secrezione di melatonina che espleta la propria azione sia a livello del sistema nervoso centrale (specie la pars tuberalis dell'ipofisi, nonché ritorno al NSC) sia a livello periferico dove influenza l'espressione dei *clock genes* (4). Complessivamente, la melatonina è in grado di influenzare differenti attività tra cui il sonno, la temperatura corporea, l'appetito (4).

Comportamenti dettati da nuovi costumi sociali sono in grado di interferire con questi meccanismi fisiologici e non sempre l'orologio biologico è in grado di adeguarsi o adattarsi efficacemente. Infatti, il funzionamento dell'orologio biologico si basa su meccanismi ancestrali, essendosi perfezionato in tempi in cui i comportamenti sociali e le abitudini erano molto diversi dagli attuali. Si tratta di *stressors* ritenuti in grado di favorire l'insorgenza di patologie quali diabete ed obesità, nonché di indurre ed incrementare il rischio cardiovascolare (RCV) (5). D'altra parte, essendo il MC influenzato da differenti *trigger* che a loro volta determinano attivazione di geni e proteine, modifiche epigenetiche, mutazioni o specifici polimorfismi genetici possono rendere gli individui più o meno capaci di adattamento. In definitiva, gli individui geneticamente meno flessibili, non essendo in grado di adattare le oscillazioni dell'orologio biologico ai ritmi della vita moderna, potrebbero andare incontro ad un più elevato rischio per la salute.

CRONONUTRIZIONE E MODELLI DI ALIMENTAZIONE

Il MC influenza le funzioni dell'organismo in relazione al ciclo sonno-veglia. Alcuni studi sono stati condotti per valutare se anche le diverse modalità e tempistiche di consumo dei pasti sono in grado di indurre variazioni funzionali metaboliche e cardiovascolari, è l'ambito della cosiddetta crononutrizione (6). Numerosi *trigger* sembrerebbero influenzare i bioritmi nutrizione-correlati. Uno stesso nutriente, consumato in momenti diversi della giornata, potrebbe indurre differenti risposte in ambi-

to metabolico postprandiale (7). Secondo questi dati, l'attenzione andrebbe posta non solo verso il tipo di alimento e la sua quantità, ma anche sull'impatto che può avere il momento della giornata in cui l'alimento o il pasto viene assunto. Schematicamente, in base a questi aspetti crononutrizionali, è possibile distinguere differenti modelli di alimentazione (Fig. 2) (8).

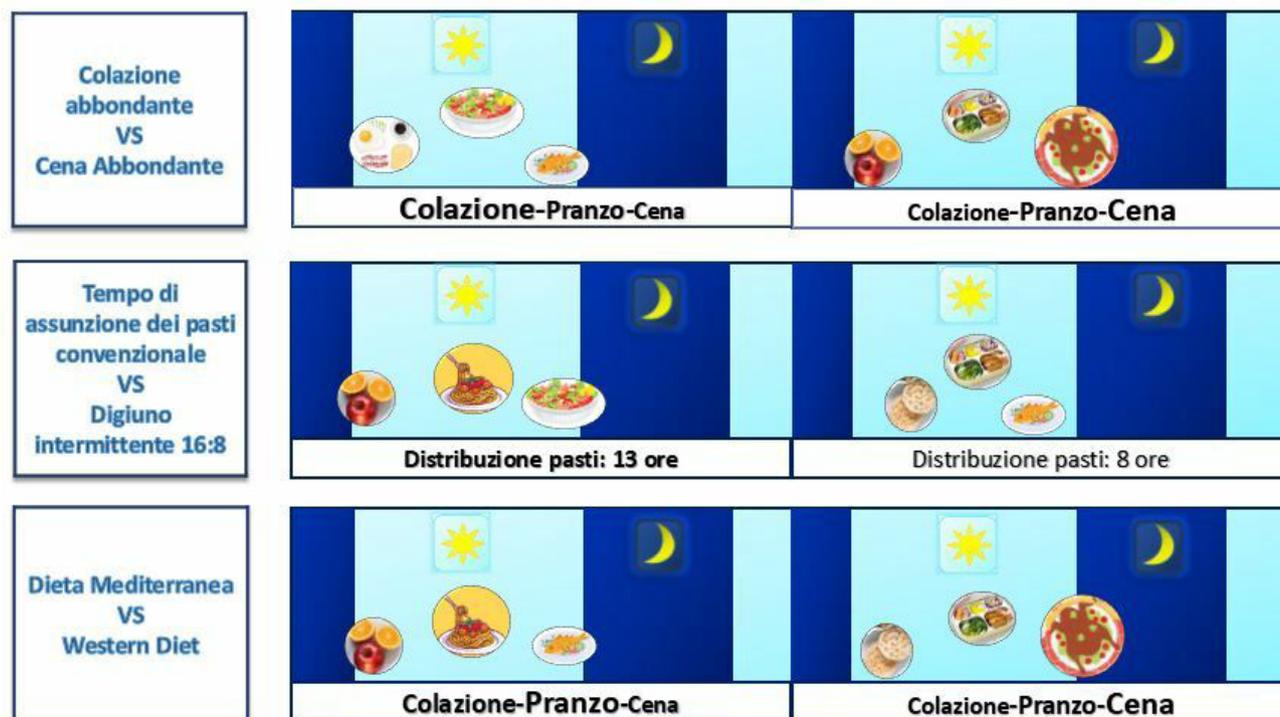
Colazione abbondante vs cena abbondante. Il primo caso prevede un apporto energetico elevato a colazione, basso a cena, intermedio a pranzo ad intermedio contenuto energetico, questo modello è associato a risposte metaboliche favorevoli rispetto al modello inverso secondo cui il pasto più abbondante è la cena (8-9).

Tempi di assunzione dei pasti, convenzionale vs digiuno intermittente 16:8 (cioè, 16 ore di digiuno consecutive ed assunzione dei pasti concentrata in 8 ore). In modelli animali la riduzione degli intervalli tra i pasti consumati e di conseguenza l'incremento dell'intervallo di digiuno tra l'ultimo pasto ed il primo pasto del giorno successivo si associa al miglioramento dei principali parametri metabolici. Tuttavia, gli effetti di questa modalità di crononutrizione nell'uomo sono ancora poco definiti per poterne trarre un giudizio circa gli effetti sulla salute (8).

Dieta mediterranea vs Western diet. Il modello nutrizionale che prevede orari "mediterranei" (pasto principale a metà giornata) risulta metabolicamente più favorevole rispetto al modello occidentale (assenza della colazione o colazione a basso contenuto energetico con elevato apporto di cibo durante le ore serali, la cosiddetta "notte biologica" (10); inoltre, il vantaggio metabolico è accentuato dalla precocità dell'assunzione del pasto nel corso della giornata (11).

I polimorfismi genetici individuali condizionano una diversa capacità di adattamento agli *stressors*. Esperimenti condotti su cavie hanno evidenziato come la differente espressione genica contribuisca a determinare una maggiore o minore flessibilità metabolica, pertanto si può ragionevolmente comprendere come ogni individuo presenti un proprio fenotipo di flessibilità metabolica e come la capacità di adattamento metabolico possa consentire un compenso, un adattamento, anche a pattern alimentari più sfavorevoli. I fenotipi metabolicamente meno flessibili sarebbero quindi più a rischio di sviluppare effetti negativi sulla salute.

Figura 2 ♦ Modelli di crononutrizione. Riadattata da Flanagan (8)



CRONONUTRIZIONE E RISCHIO METABOLICO

Le più recenti evidenze scientifiche sembrano suggerire che a differenti cronotipi corrispondano differenti fasce di rischio cardiovascolare (RCV) ed una maggiore o minore predisposizione a sviluppare patologie metaboliche (12-13). Morikawa et al. hanno osservato che i lavoratori turnisti presentano un indice di massa corporea (IMC) mediamente più elevato rispetto ai lavoratori solo diurni (12). Questo dato è stato successivamente confermato, evidenziandosi altresì che il lavoro organizzato in turni giorno/notte è correlato ad incremento dell'IMC ed alterazione dei principali parametri metabolici quali ipertrigliceridemia, bassa HDL-colesterolemia, iperglicemia ed incremento dei valori di emoglobina glicata (13). In uno studio di Morgan et al. si rilevava una tendenza alla normalizzazione dei valori di glicemia ed insulinemia dopo regolarizzazione dei ritmi lavorativi con sospensione dei turni giorno/notte, anche mantenendo l'attività lavorativa esclusivamente nelle ore notturne (14). Circa la capacità della risincronizzazione del MC in risposta ai cambi di attività giorno-notte dei lavoratori turnisti, uno studio di Ribeiro et al. ha dimostrato che occorrono almeno due

giorni dopo un turno lavorativo notturno, e le conseguenti modifiche degli orari dei pasti, perché vi sia il ripristino endocrino-metabolico, in particolare per quel che concerne glicemie ed insulino-sensibilità (15-16). Inoltre, in alcuni studi è stato riscontrato come i lavoratori turnisti tendano ad assumere lo stesso quantitativo di calorie giornaliere rispetto ai lavoratori diurni, ma con maggior consumo di cibi meno salutari, ultra-processati (*junk food*) (17), che notoriamente favoriscono fenomeni di *food-addiction*, con sviluppo di obesità e diabete (18).

La modalità nutrizionale che prevede la cena quale pasto principale, consumato in tarda serata, sembrerebbe predisporre, più di altri modelli crononutrizionali, alla comparsa di patologie metaboliche. Infatti, la sera si rileva una fisiologica riduzione della sensibilità insulinica (19-20) anche a causa della riduzione del cosiddetto effetto incretinico che coinvolge la produzione di enteroormoni, quali GLP-1 e GIP, tra le cui funzioni vi è quella di ottimizzare la produzione insulinica ed il rapporto insulina/glucagone (21). Inoltre, questa modalità di crononutrizione induce un anomalo picco di cortisolemia serale, concomitante al pasto, che è responsabile della attivazione della neoglucogenesi (22) con sfavorevoli ripercussioni

Tabella 1 ◆ **Timing della colazione e rischio cardiovascolare. Riadattata da (29)**

	Q1	Q2	Q3	Q4	P
Uomini orario colazione n=16.884	05:30 19,9%	07:00 20,4%	08:00 30,9%	10:00 28,8%	
Donne orario colazione n=17.725	06:00 18,9%	07:15 22,5%	08:00 25,5%	09:45 33,1%	
Mortalità per tutte le cause¹	0,88 (0,81-0,96)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,87-1,02)	1,0	<0,001
IMC (kg/m²)	28,6 (28,3-28,9)	28,3 (28,1-28,5)	28,8 (28,6-29,0)	29,1 (28,9-29,3)	<0,001
Trigliceridemia (mg/dl)	121 (118-124)	125 (122-128)	128 (125-132)	131 (127-134)	<0,001
Glicemia (mg/dl)	103 (102-105)	104 (103-105)	105 (104-106)	106 (105-107)	<0,001
Insulinemia (μU/ml)	8,8 (8,5-9,1)	9,4 (9,1-9,7)	9,9 (9,6-10,2)	10,0 (9,7-10,3)	<0,001
PCR (mg/dl)	0,21 (0,20-0,22)	0,23 (0,22-0,24)	0,23 (0,22-0,24)	0,23 (0,22-0,25)	<0,001
¹ HR aggiustato per diverse covariate riferibili ad apporti nutrizionali; Intervallo di confidenza 95% in parentesi Q=quartili in relazione all'orario della colazione; IMC =Indice di Massa Corporea; PCR=Proteina C Reattiva					

tanto a carico dei valori glicemici post-prandiali che a digiuno il mattino seguente. In uno studio che ha preso in esame una coorte di individui coreani con follow-up di circa 10 anni, il cronotipo nutrizionale serale è risultato associato ad un più elevato rischio di sviluppare obesità centrale e diabete, ed a più elevati valori di trigliceridemia e PCR (23). Lo studio Kamogawa condotto su una coorte di pazienti diabetici giapponesi ha dimostrato che il cronotipo serale è indipendentemente correlato al valore di emoglobina glicata (24).

All'assunzione di un pasto consegue un incremento della spesa energetica, noto come termogenesi post-prandiale (TPP), responsabile di circa il 5-15% della spesa energetica giornaliera. La TPP è riconducibile al costo obbligatorio per l'assorbimento e per l'immagazzinamento dei macronutrienti sotto forma di glicogeno, proteine, lipidi, nonché ad un costo aggiuntivo cosiddetto "facoltativo" riferibile all'azione del sistema nervoso simpatico e che è variabile da individuo a individuo (25). Richter e coll. hanno dimostrato che la TPP varia in relazione all'orario del pasto, essendo maggiore dopo colazione e pranzo,

e più bassa nelle ore serali (26). In relazione allo studio di Richter, la modalità di crononutrizione con cena più abbondante ed in ore più tardive, a parità di introito calorico giornaliero, è metabolicamente meno vantaggiosa, almeno in termini di contributo all'obesità. Infatti, la riduzione della TPP serale implica che parte dell'intake energetico, normalmente dissipato come calore, è immagazzinato nei depositi favorendo obesità e diabete (26). Sarebbe quindi preferibile cenare entro le 20:00 e ridurre l'intake calorico della cena per ottimizzare l'assunzione del pasto con il ritmo circadiano della TPP (27).

EFFETTI DEL SALTO DELLA COLAZIONE (SKIPPING BREAKFAST) E DIFFERENZE DI GENERE

Studi di crononutrizione sembrano suggerire che il diverso *timing* dei principali pasti è in grado di influenzare indipendentemente il rischio cardiovascolare (28). Kant e coll. hanno dimostrato in una coorte americana di circa 35.000 persone che la mortalità per tutte le cause differisce in relazione agli orari di assunzione della colazione

Tabella 2 ◆ **Caratteristiche endocrino-metaboliche e differenze di genere (37, 39-40, 43, 45-46)**

	UOMINI	DONNE
Prevalenza IFG	↑	=
Prevalenza IGT	=	↑
Estrogeni	↓	↑
Adiponectina	=	↑
Cortisolo	=	↑
FFM	↑	=

IFG=alterata glicemia a digiuno; IGT=alterata tolleranza agli idrati di carbonio;
FFM=Massa Magra

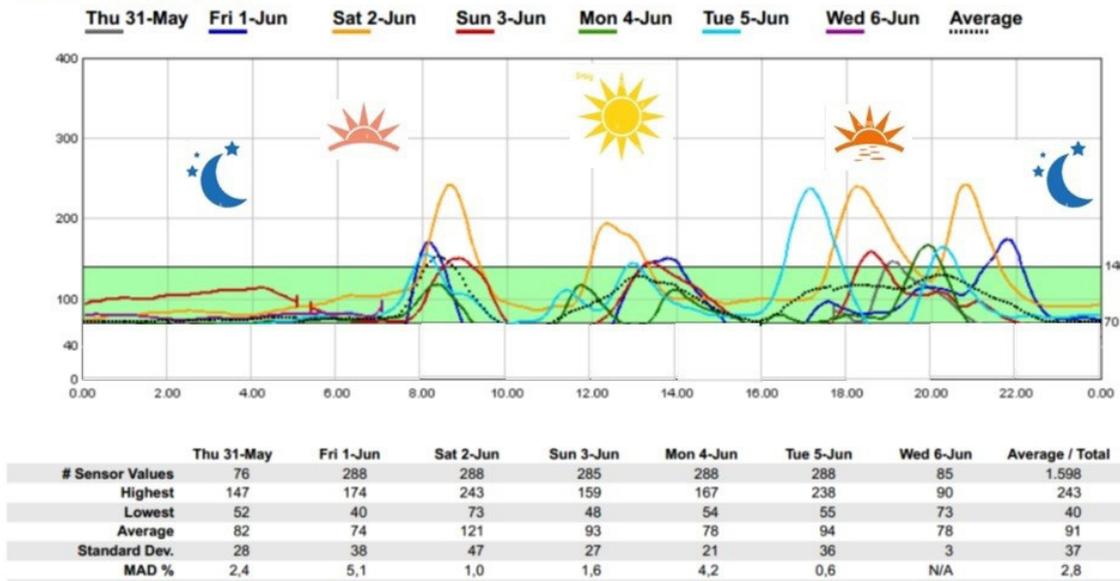
(29). In particolare, scomponendo la coorte in gruppi in base all'avanzare dell'orario della colazione è stato rilevato un progressivo aumento del rischio di morte per tutte le cause, documentando, inoltre, valori progressivamente più bassi di IMC, nonché di glicemia, trigliceridemia e proteina C-reattiva nei gruppi che erano soliti consumare la colazione in orario più precoce (Tab. 1) (29).

Oltre il *timing* della colazione, è importante non saltare questo pasto. Sembrerebbe, infatti, che saltare la colazione (*skipping breakfast*) comporti l'alterazione di numerosi parametri metabolici, sia nei pazienti diabetici sia negli individui sani, favorendo l'insorgenza di obesità e diabete (30). Indagando una coorte di oltre 70.000 cinesi, Zhu et al. hanno dimostrato come valori più elevati di proteina c-reattiva siano indipendentemente correlati allo *skipping breakfast* (31) ed è noto come l'infiammazione cronica concorra al danno metabolico e cardiovascolare (32-33). Ancora, i dati dello studio Kamogawa dimostrano come lo *skipping breakfast* nei pazienti con diabete di tipo 2 sia indipendentemente correlato ad una maggiore variabilità glicemica e a più elevati valori di emoglobina glicata (34). Una interessante osservazione è stata riportata in relazione ai dati dello studio ABCD (Alimentazione, Benessere Cardiovascolare e Diabete), indagine condotta su una coorte rappresentativa della popolazione residente a Palermo (35), secondo cui, in un sottogruppo di individui non diabetici di età >45 anni, lo *skipping breakfast* è associato indipendentemente a valori più elevati di glicemia a digiuno (nonché di IMC e di circonferenza vita) ma solo negli uomini. Questo dato fa ipotizzare l'esistenza di fattori protettivi in favore del genere femminile rispetto agli svantaggi associati allo *skipping breakfast*. È verosimile che i differenti profili ormonali che caratterizzano i due

sessi siano in grado di giustificare queste differenze oltre i già noti benefici cardiovascolari per le donne (36). Infatti, gli estrogeni inibiscono la gluconeogenesi epatica e migliorano la sensibilità insulinica (37). Le donne esibiscono livelli circolanti più elevati di adiponectina (38), ormone prodotto dal tessuto adiposo, specie quello del distretto periferico sottocutaneo caratteristicamente più rappresentato nel sesso femminile. L'adiponectina ha azione anti-infiammatoria ed insulino-sensibilizzante, studi in vitro hanno evidenziato un effetto inibente sulla neoglucogenesi epatica, indipendentemente dalle concentrazioni di insulina (39). D'altra parte, le concentrazioni di adiponectina sarebbero indipendenti da quelle degli estrogeni, come sembrano indicare studi clinici in cui le concentrazioni di adiponectina sono state valutate in donne in menopausa prima e dopo terapia estrogenica sostitutiva (40). Gli uomini sembrerebbero pertanto risentire sfavorevolmente del *breakfast skipping* in termini di più elevata glicemia a digiuno rispetto alle donne. D'altra parte, è possibile rilevare in altri studi dati che attestano una maggiore fragilità metabolica degli uomini al mattino a digiuno rispetto alle donne che, per contro, sembrerebbero essere più vulnerabili in fase post-prandiale e pertanto più prone all'iperglicemia post-prandiale (41). Valutando i dati dello studio DECODE che riporta informazioni ottenute da 13 coorti europee (42) si rileva che la prevalenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) è più elevata negli uomini rispetto alle donne, queste ultime esibiscono una più elevata prevalenza di ridotta tolleranza al glucosio (IGT), cioè della glicemia due ore dopo il carico di glucosio. Le donne avrebbero valori più bassi di glicemia a digiuno nonostante più elevate concentrazioni di cortisolo nella giornata rispetto agli uomini,

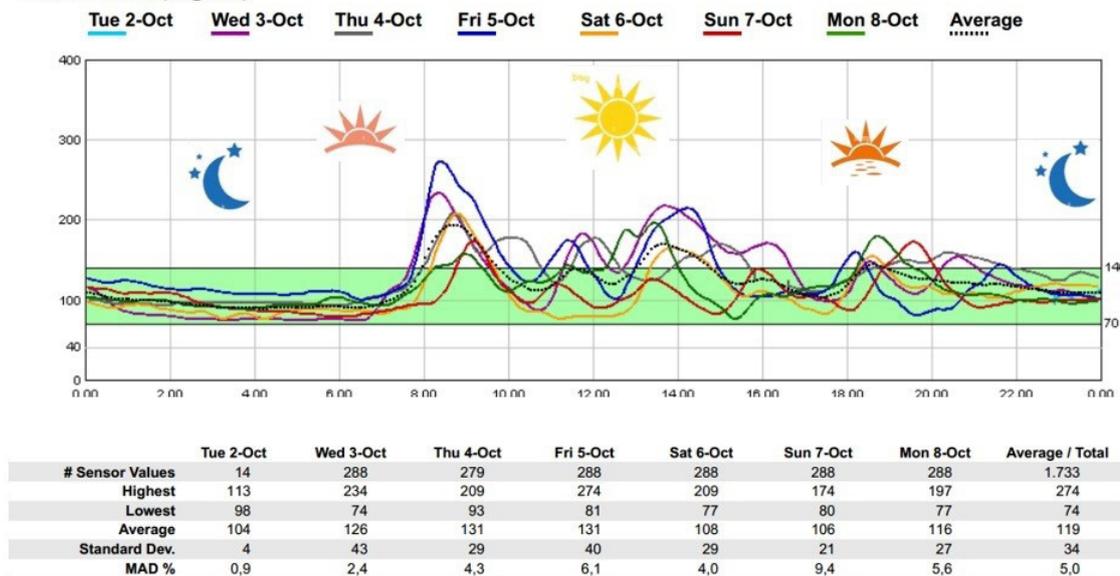
Figura 3 ♦ Monitoraggio glicemico continuo di 7 giorni in una donna di 55 anni prima (A) e dopo (B) risincronizzazione della dieta (*timing*, pranzo come pasto principale, anticipazione dell'orario di cena). CV= coefficiente di variabilità=ds/media x 100 (osservazione personale)

Sensor Data (mg/dL)



A
CV = 40,7%

Sensor Data (mg/dL)



B
CV = 28,6%

anche nelle ore notturne ed al mattino (43), mostrando una resistenza all'azione iperglicemizzante dell'ormone dello stress; si può ipotizzare che l'uomo sia meno protetto e, laddove sia un *breakfast skipper* ed inevitabilmente consumi una cena più abbondante e ad ora più tarda, risenta, diversamente dalla donna, del sovrapposto picco serale di cortisolo che, come precedentemente descritto

(22), ha luogo in questa condizione (Tab. 2). Teleologicamente, questo privilegio potrebbe essere stato concesso alla donna (ad esempio attraverso la produzione di estrogeni e di adiponectina) a protezione dalla naturale disorganizzazione dei ritmi circadiani, una sorta di "aritmia metabolica", conseguente alla gestione della prole e che prevede un impegno particolare anche nelle ore notturne

(ad es. allattamento, risvegli). Almeno in epoche molto remote, secondo una logica di sopravvivenza della specie umana, questo compito è stato identificato a carico prevalentemente della donna, laddove all'uomo, sono stati demandati compiti di reperimento del cibo, attività più appropriata nelle ore diurne e dopo una notte riposata. D'altra parte, dopo assunzione di un pasto, il tessuto muscolare è responsabile della metabolizzazione di gran parte del glucosio assunto (44). Pertanto, la diversa composizione corporea tra uomo e donna, prevedendo minori dimensioni in quest'ultima della massa corporea magra, potrebbe rendere conto della maggiore propensione all'iperglicemia post-prandiale osservata nelle donne (45). Infatti, il valore di glicemia post-prandiale risulta inversamente correlato alla percentuale di tessuto muscolare, indipendentemente dalla secrezione insulinica e dall'insulino-sensibilità (46).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Una corretta alimentazione ha un ruolo importante sia per la prevenzione sia per la cura del diabete. I dati ad oggi disponibili sembrano indicare che oltre l'apporto calorico e dei nutrienti, nonché la qualità degli alimenti, è importante tenere in considerazione anche gli aspetti crononutrizionali. Stabilire il numero dei pasti, quale debba essere il pasto principale e l'orario di consumo può condizionare il corretto profilo metabolico ma anche il rischio cardiovascolare. Anche in questo caso, la dieta mediterranea è altresì modello di sana crononutrizione prevedendo il consumo di una significativa colazione di buon mattino, un pasto prevalente che è il pranzo ed una cena contenuta entro la prima serata. Sembra, inoltre, che la dieta mediterranea favorisca una buona qualità del sonno e dei ritmi giorno-notte (47). In figura 3 è riportato il caso di una paziente affetta da diabete di tipo 2 con "aritmia metabolica" ed in cui, provvedendo a riorganizzare il *timing* degli stessi pasti, cioè risincronizzando la dieta giornaliera, si è potuto ottenere un controllo glicemico più stabile con significativa riduzione della variabilità glicemica (coefficiente di variabilità ottenuto attraverso dati di monitoraggio in continuo della glicemia). È evidente come queste indicazioni spesso non appaiono conciliabili con moderni ritmi di vita e come siano forti le implicazioni sociologiche, culturali, economiche che rappresentano oramai una barriera alla

buona salute. Si rende necessario un ripensamento della organizzazione sociale e lavorativa prevedendo opportune iniziative quali, per citarne alcune, la realizzazione di adeguate mense ed asili nido nei luoghi di lavoro, corretta gestione degli orari lavorativi con possibilità di lavoro flessibile, idonee iniziative in favore della transizione ecologica. Queste ultime sono iniziative che appartengono non ai medici ma alla buona politica e ad una sana amministrazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 161: 84-92, 2015.
2. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol* 146: 1-14, 1972.
3. Li E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 3: 662-73, 2002.
4. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61: 383-410, 2009.
5. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 16647-16653, 2014.
6. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia* 63: 2253-59, 2020.
7. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes* 10: 6, 2020.
8. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem* 157: 53-72, 2021.
9. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 21: 2504-2512, 2013.
10. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, BarDayan Y, Froy O. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 38: 1820-1826, 2015.

11. Huseinovic E, Winkvist A, Freisling H, et al. Timing of eating across ten European countries - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study. *Public Health Nutr* 22: 324-35, 2019.
12. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 33: 45-50, 2007.
13. Zimberg IZ, Fernandes Junior SA, Crispim CA, Tufik S, de Mello MT. Metabolic impact of shift work. *Work* 41 Suppl 1: 4376-4383, 2012.
14. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int* 20:795-808, 2003.
15. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol* 158: 305-10, 1998.
16. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol* 171: 557-64, 2001.
17. de Assis MA, Kupek E, Nahas MV, Bellisle F. Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload. *Appetite* 40: 175-83, 2003.
18. Rodríguez-Cortés FJ, Morales-Cané I, Rodríguez-Muñoz PM, et al. Individual Circadian Preference, Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents: A Dangerous Liaison? A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Children (Basel)* 9: 167, 2022.
19. Van Cauter E, Désir D, Decoster C, Féry F, Balasse EO. Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 604-11, 1989.
20. Johnston JD. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. *Exp Physiol* 99: 1133-37, 2014.
21. Lindgren O, Mari A, Deacon CF, et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2887-92, 2009.
22. Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM. Twice as High Diet-Induced Thermogenesis After Breakfast vs Dinner On High-Calorie as Well as Low-Calorie Meals. *J Clin Endocrinol Metab* 105: dgz311, 2020.
23. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1494-1502, 2015.
24. Sakai R, Hashimoto Y, Ushigome E, et al. Late-night-dinner is associated with poor glycemic control in people with type 2 diabetes: The KAMOGAWA-DM cohort study. *Endocr J* 65: 395-402, 2018.
25. Verga S, Buscemi S. Metabolismo energetico. In: *Le obesità primitive e secondarie. La Medicina Internazionale*, Ed. Raffaello Cortina, Milano, pp. 29-54, 1995.
26. Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM. Twice as High Diet-Induced Thermogenesis After Breakfast vs Dinner On High-Calorie as Well as Low-Calorie Meals. *J Clin Endocrinol Metab* 105: dgz311, 2020.
27. Imai S, Kajiyama S, Hashimoto Y, et al. Divided consumption of late-night-dinner improves glycemic excursions in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 129: 206-12, 2017.
28. Al Abdi T, Andreou E, Papageorgiou A, Heraclides A, Philippou E. Personality, Chrono-nutrition and Cardiometabolic Health: A Narrative Review of the Evidence. *Adv Nutr* 11: 1201-10, 2020.
29. Kant AK, Graubard BI. Clock Time of First Eating Episode and Prospective Risk of All-Cause Mortality in US Adults. *J Nutr* 152: 217-26, 2022.
30. Pereira MA, Erickson E, McKee P, et al. Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children. *J Nutr* 141: 163-68, 2011.
31. Zhu S, Cui L, Zhang X, et al. Habitually skipping breakfast is associated with chronic inflammation: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 24: 2936-43, 2021.
32. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 112: 25-31, 2005.
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*: 286, 327-334, 2001.
34. Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, et al. Skipping breakfast is associated with glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Nutrition* 71: 110639, 2020.

35. Buscemi S. Le Diete temporizzate nel diabete tipo 2: Crononutrizione. Relazione tenuta al congresso SID, Panorama Diabete, Riccione, 2021. <https://www.panoramadiabete.it/video.php?id=299>.
36. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol* 1065: 433-54, 2018.
37. Yan H, Yang W, Zhou F, et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes* 68: 291-304, 2019.
38. Andreasson AN, Undén AL, Elofsson S, Brismar K. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol* 24: 595-601, 2012.
39. Zhou H, Song X, Briggs M, et al. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 793-99, 2005.
40. Sieminska L, Wojciechowska C, Niedziolka D, et al. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism* 54: 1610-14, 2005.
41. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19: 708-23, 2002.
42. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26: 61-69, 2003.
43. Gunn PJ, Middleton B, Davies SK, Revell VL, Skene DJ. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol Int* 33: 39-50, 2016.
44. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 255: E769-E774, 1988.
45. Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol* 5: 195, 2014.
46. Kwankaew J, Saetung S, Chanprasertyothin S, Leelawattana R, Rattarasarn C. Lean mass inversely predicts plasma glucose levels after oral glucose load independent of insulin secretion or insulin sensitivity in glucose intolerance subjects. *Endocr J* 61: 77-83, 2014.
47. Naja F, Hasan H, Khadem SH, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Its Association With Sleep Quality and Chronotype Among Youth: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr* 8: 805955, 2022.