



## L'arcano del Tempo in Medicina: la Cronobiologia

Roberto Manfredini

*Clinica Medica e Centro Malattie Vascolari, Università di Ferrara*



**grazie**

---



Benedetta BOARI

Alfredo DE GIORGI

Fabio FABBIAN

Massimo GALLERANI

Alessandra MALOZZI MENEGATTI

Marco PALA

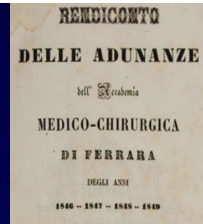
Francesco PORTALUPPI

Raffaella SALMI

Isabella BAGNARESI (*arte & cultura*)

---

grazie



XIV<sup>th</sup> INTERNATIONAL  
COURSE ON CHRONOPHARMACOLOGY  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Summer School 2013



*Chronobiology International*, 26(6): 1019-1068, (2009)  
Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN 0742-0528 print/1525-6073 online  
DOI: 10.1080/07420520903237984

**informa**  
healthcare

**REVIEW PAPER**

**DISCOVERIES OF RHYTHMS IN HUMAN BIOLOGICAL FUNCTIONS:  
A HISTORICAL REVIEW**

**Björn Lemmer**

*Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Ruprecht-Karls-  
University of Heidelberg, Maybachstr. 14, D-68169, Mannheim, Germany*

Prof.U.Albrecht (University Fribourg, Switzerland); Prof. B.Bruguerolle (University Marseille); Prof. Chr.Cajochen (University Basel, Switzerland); Dr. M.Canal (University Manchester); Prof. L.Edmunds (SUNY New York); Dr. B.Edwards (John Moore University, Liverpool); Prof. G.Fleißner (Universität Frankfurt); Dr. G.Fleißner (Universität Frankfurt); Dr. S.Gorbey (Universität Heidelberg); Prof. B.Lemmer (Universität Heidelberg); Prof. F.Lévi (INSERM, Villejuif); Prof. M.Middeke (Universität München); Dr. F.McInnes (Drug Delivery Int., Glasgow); Prof. R.Manfredini (University Ferrara); Prof. A.Reinberg (Chronobiology Unit, Rothschild Foundation, Paris); J.Schmitt (Theresienkrankenhaus Mannheim); Prof. M.-H. Smolensky (University of Texas at Austin); Prof. Y.Toutou (Chronobiology Unit, Rothschild Foundation, Paris); Prof. E.Wagner (Universität Freiburg).

**Director of the Course**  
Prof. Dr.med. Dr.h.c. B. Lemmer

# L'arcano del Tempo

---



**arcàno** *lat.* ARCĀNUS, che è congiunto etimologicamente ad ARCA *cassa, armadio, forziere, scrigno*, da ÀRCEO *riltenere, contenere, impedire*; che confronta col *gr.* ARKĒO *proteggere (v. Arca)*: propr. *chiuso, riposto*. — *Agg.* Nascosto, Occulto, Segreto, Misterioso. *Sost.* Cosa occulta, misteriosa.

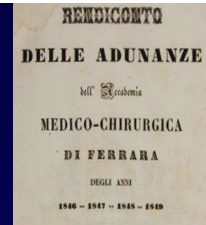
---

# L'arcano del Tempo

REMDICOMTO  
DELLE ADUNANZE  
M<sup>CC</sup>   
MEDICO-CHIRURGICA  
DI FERRARA  
DEGLI ANNI  
1846 - 1847 - 1848 - 1849



# Il Tempo: Chronos e Kairos



*Chronos* si riferisce al tempo logico, lineare sequenziale, e ha un significato QUANTITATIVO

*Aion* è il tempo cosmico, ETERNO

*Ananke* rappresenta il destino nelle sue varie manifestazioni, l'INEVITABILITA'

*Kairos* significa "un tempo nel mezzo", un momento di un periodo di tempo indeterminato nel quale "qualcosa" di speciale accade.

Rappresenta il tempo "giusto" o "opportuno", carico quindi di significato QUALITATIVO.

# Il Tempo: Chronos e Kairos



*L'Occasione-Fortuna (Kairos) viene rappresentata nella magnifica figura maschile che danza su una sfera e che, nello stesso tempo, viene sollevata da piccole ali poste sui talloni (entrambi elementi tipici della Fortuna).*

*In mano tiene un rasoio con il quale si è rasato parte del capo, mentre il ciuffo di capelli trascinato dal vento, sembra fatto apposta per essere afferrato (allusione al modo di dire del "tener la fortuna per il ciuffo").*

*Penitenza (Penitentia o Metanoia) è la mesta figura femminile in secondo piano che, velata, si muove in senso contrario e che non è riuscita a cogliere (ad afferrare) l'Occasione-Fortuna per il ciuffo.*

*La Penitenza dunque rimane se l'Occasione non viene colta.*

*Courtesy: Dr. Angela Benini*

*Kairos e Penitentia, Girolamo da Carpi 1541. 211x110, Ghemaldegalerie, Dresda*

# I significati del Tempo



*“Il tempo è scandito dalle lancette dell’orologio, il tempo e le previsioni del tempo.*

*Il tempo è musicale....; battere il tempo: tre quarti, quattro quarti, sei ottavi, tempo sincopato, tempo spezzato.*

*Tempo al tempo...Tempo sprecato: stai buttando via il tuo tempo!!*

*Il tempo consolatore che rimarginerà le ferite:..è solo una questione di tempo..*

*Il tempo che reca con sé predestinazione e necessità: ogni cosa ha il suo tempo...*

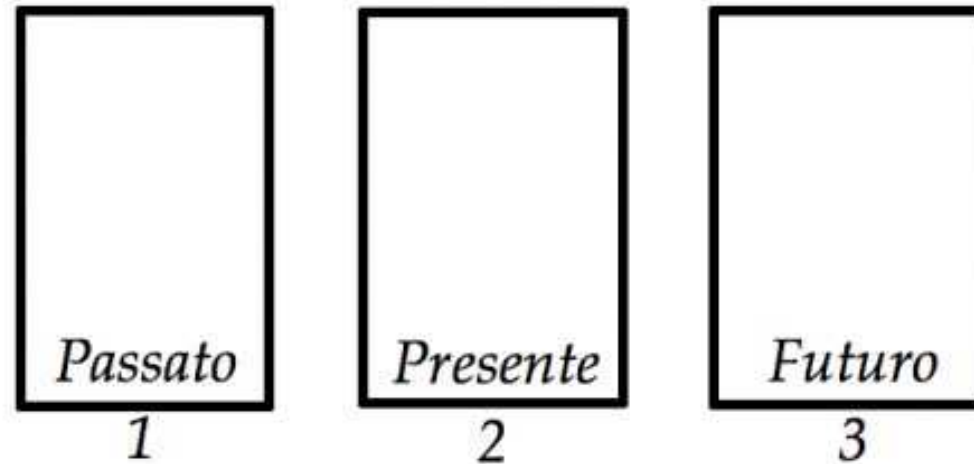
*il tempo come possibilità: tutto può accadere.... forse il tempo ci darà ragione:”*

# Il Tempo nei Tarocchi

---

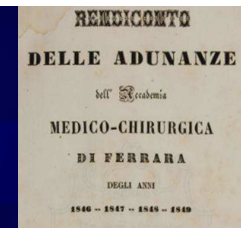


## *La Linea del Tempo*



# Tempo = invecchiamento

---



---

Le tre età dell'uomo, *Giorgione* 1500-1501

**Tempo  
= velocità**

---

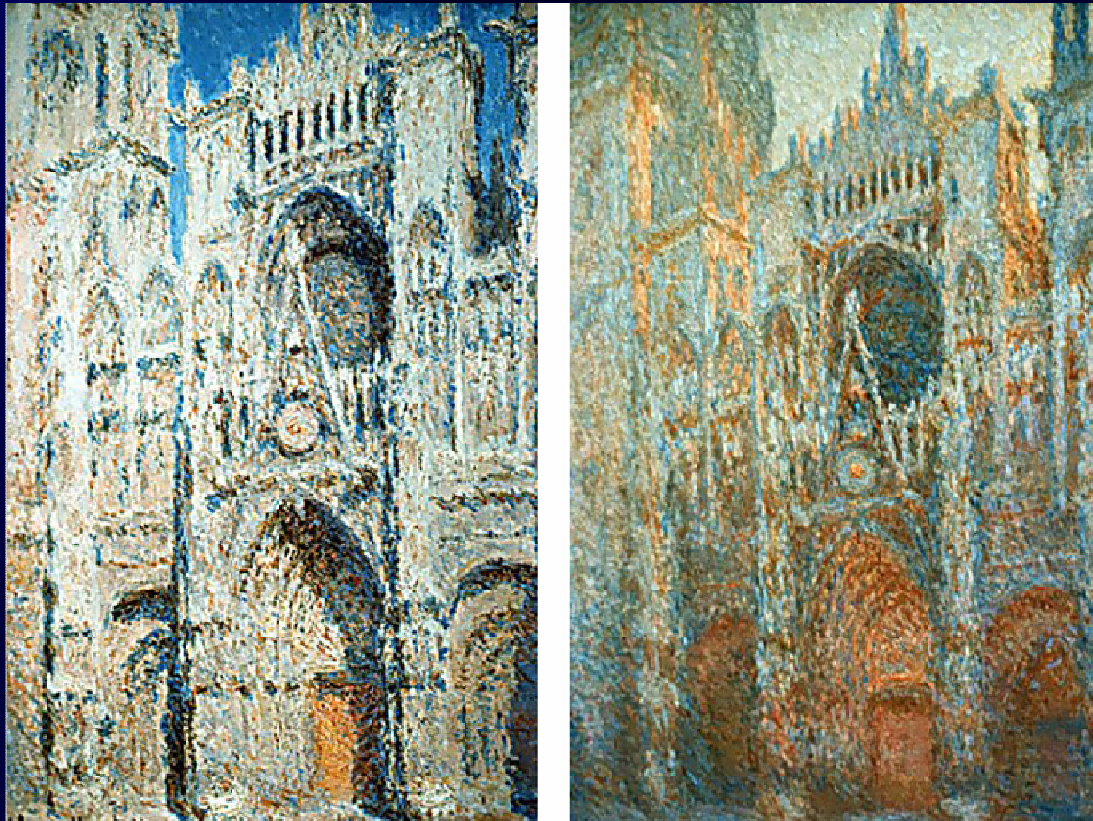
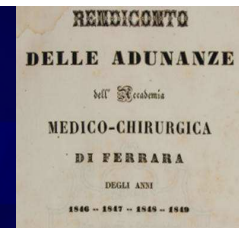


---

Cattedrale di Rouen, *Claude Monet* 1892-1893

**Tempo  
= velocità**

---

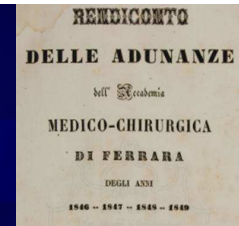


---

Cattedrale di Rouen, *Claude Monet* 1892-1893

**Tempo  
= velocità**

---



---

**Cattedrale di Rouen, *Claude Monet* 1892-1893**

**Tempo  
= dinamismo**

---



---

**Volo di una rondine, Giacomo Balla 1912-1913**

**Tempo  
= dinamismo**



**Carica di lancieri, Umberto Boccioni 1915**

# Cronobiologia

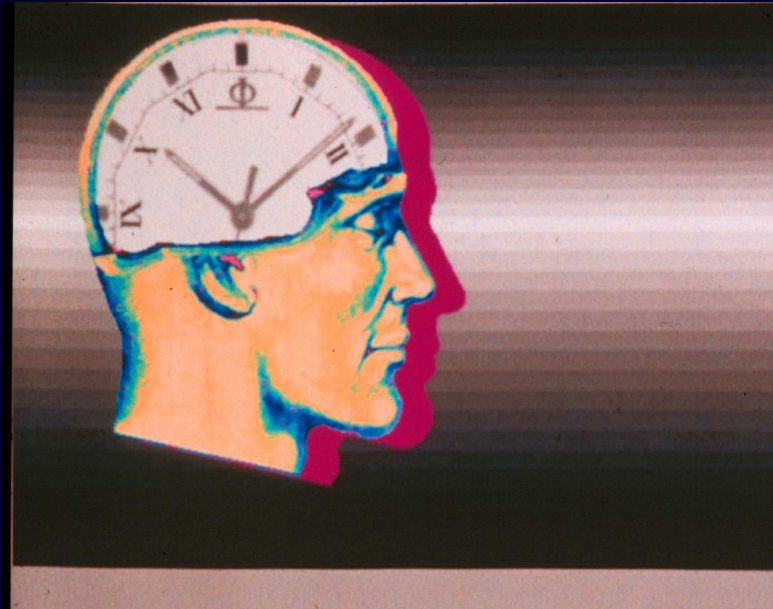
## La scienza del Tempo

---



χρονοξ  
tempo

βιοξ  
vita



Ritmi biologici  
“bioritmi”

**PER FAVORE, NO!!!**



... il ritmo della vita. Le nostre vite sono governate da cicli che iniziano dal giorno della nostra nascita.

Dal giorno in cui siamo nati ci sono tre cicli che influenzano la nostra vita:

il **ciclo emotivo** che dura 28 giorni e influenza il temperamento e la sensibilità

il **ciclo intellettuale** che dura 33 giorni e influenza il nostro intelletto o capacità di pensare;

il **ciclo fisico** che dura 23 giorni e condiziona il nostro corpo.

# Le stagioni dell'anno



*Camille Pissarro: inverno*



*Claude Monet: primavera*

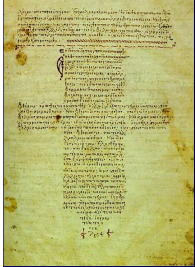


*Vincent Van Gogh: estate*



*Ferdinand Hodler: autunno*

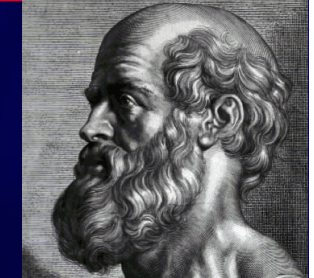
# Le stagioni dell'anno



## On Airs, Waters and Places

Whoever wishes to investigate medicine properly, should proceed thus:

in the first place to consider the seasons of the year, and what effects each of them produces for they are not at all alike, but differ much from themselves in regard to their changes.

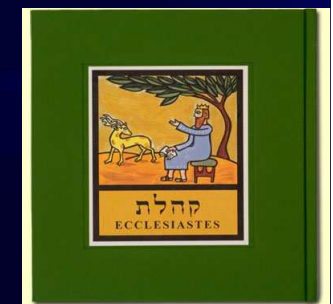


## Ecclesiastes

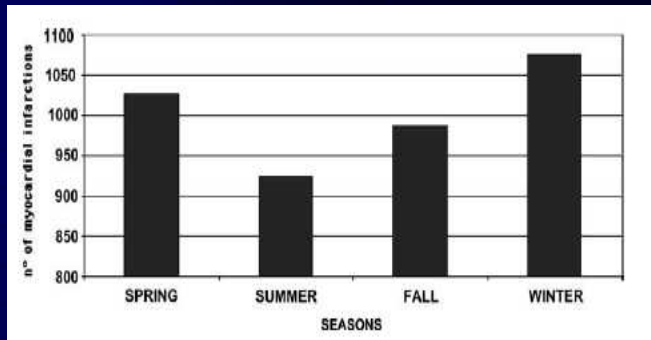
### A Time for Everything

There is a time for everything,  
and a season for every activity under the heavens:  
a time to be born and a time to die,  
a time to plant and a time to uproot,  
a time to kill and a time to heal,

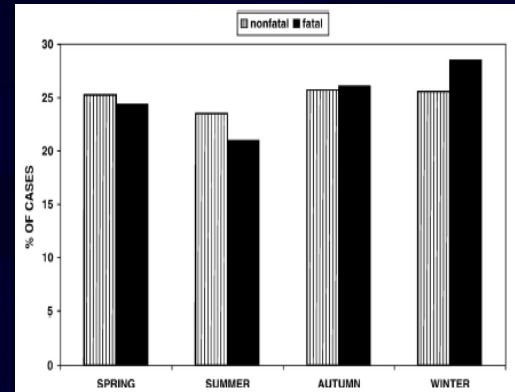
....



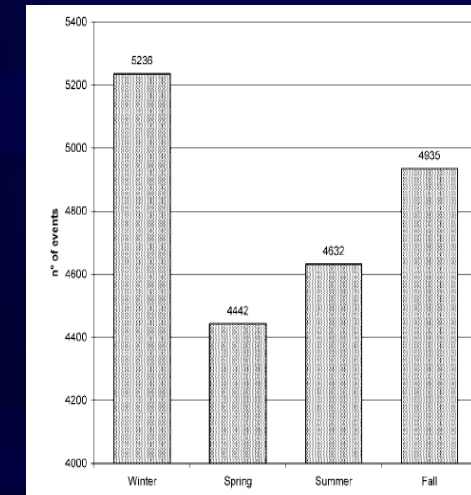
# Variabilità stagionale delle patologie acute cardiovascolari



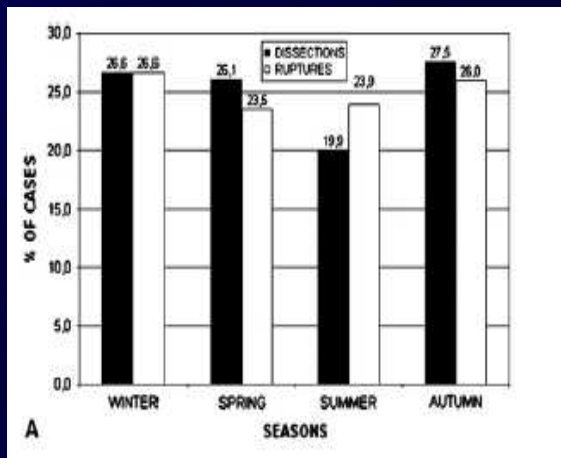
Infarto miocardico acuto, FE  
Manfredini et al, *Chronobiol Int* 2005



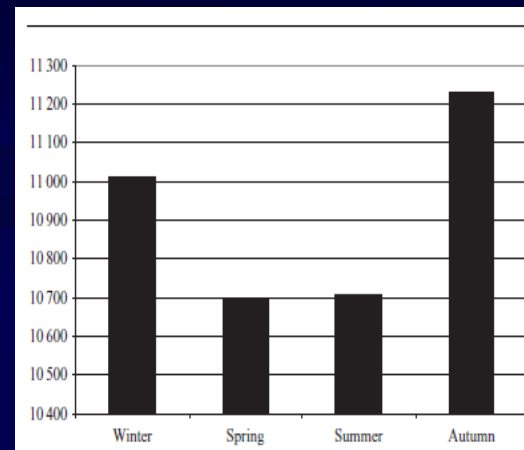
Infarto miocardico acuto, RER  
Manfredini et al, *Am J Emerg Med* 2009



Embolia polmonare, RER  
Galleranii et al, *Chronobiol Int* 2007



Patologie acute dell'aorta, RER  
Manfredini et al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008



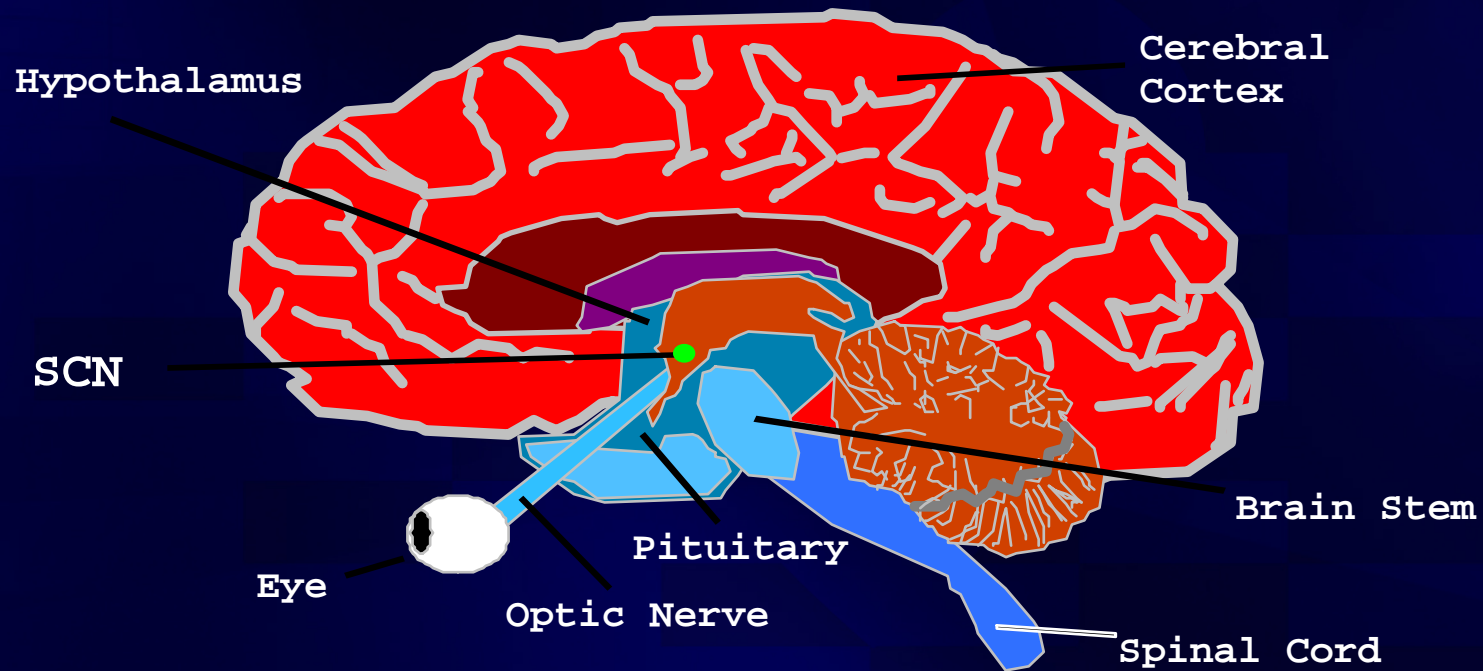
TIA, RER  
Manfredini et al, *Clin Appl Thromb Hemost* 2010

# L'orologio biologico principale ("masterclock")

---

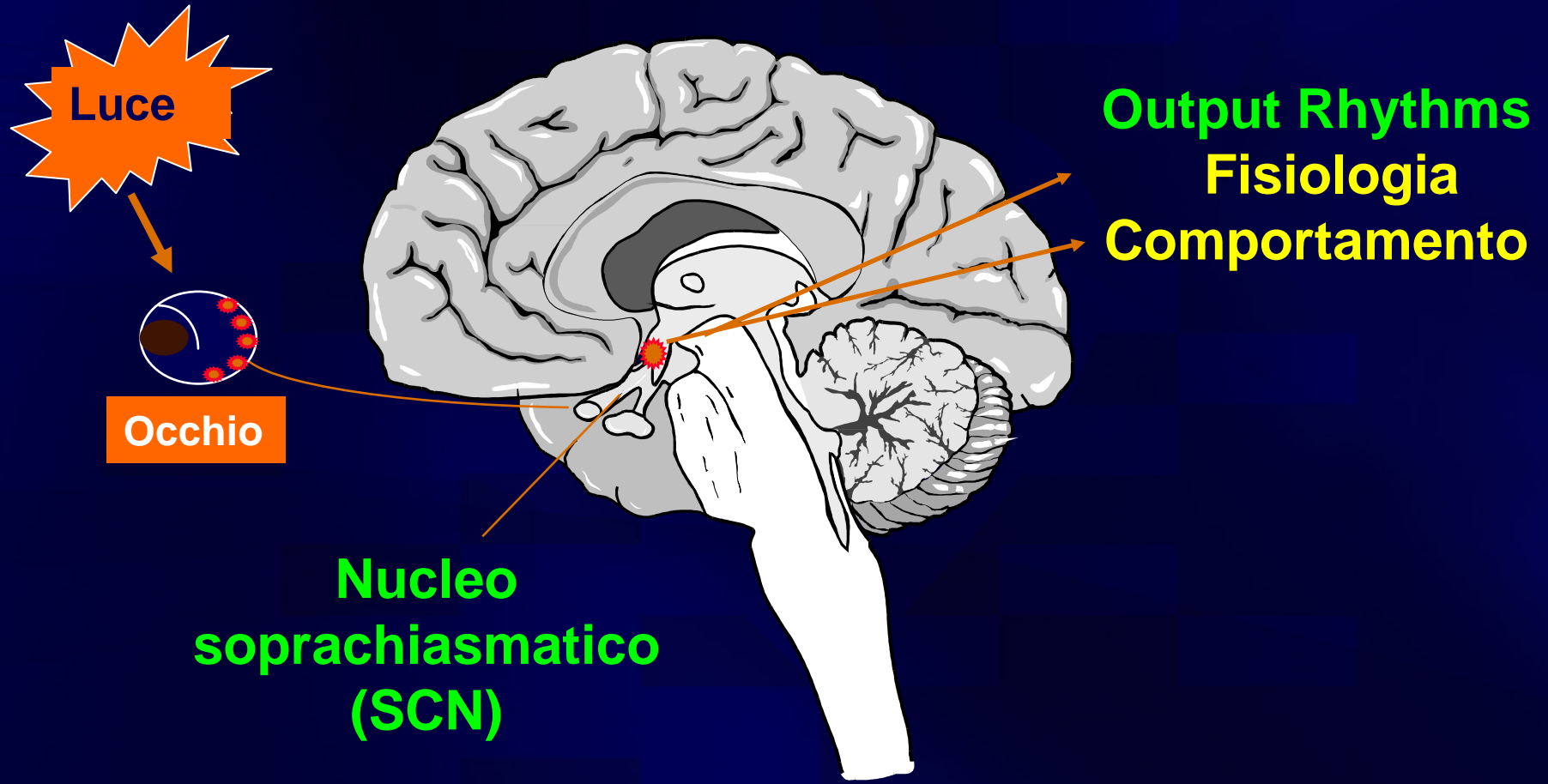


## Suprachiasmatic Nucleus (SCN)

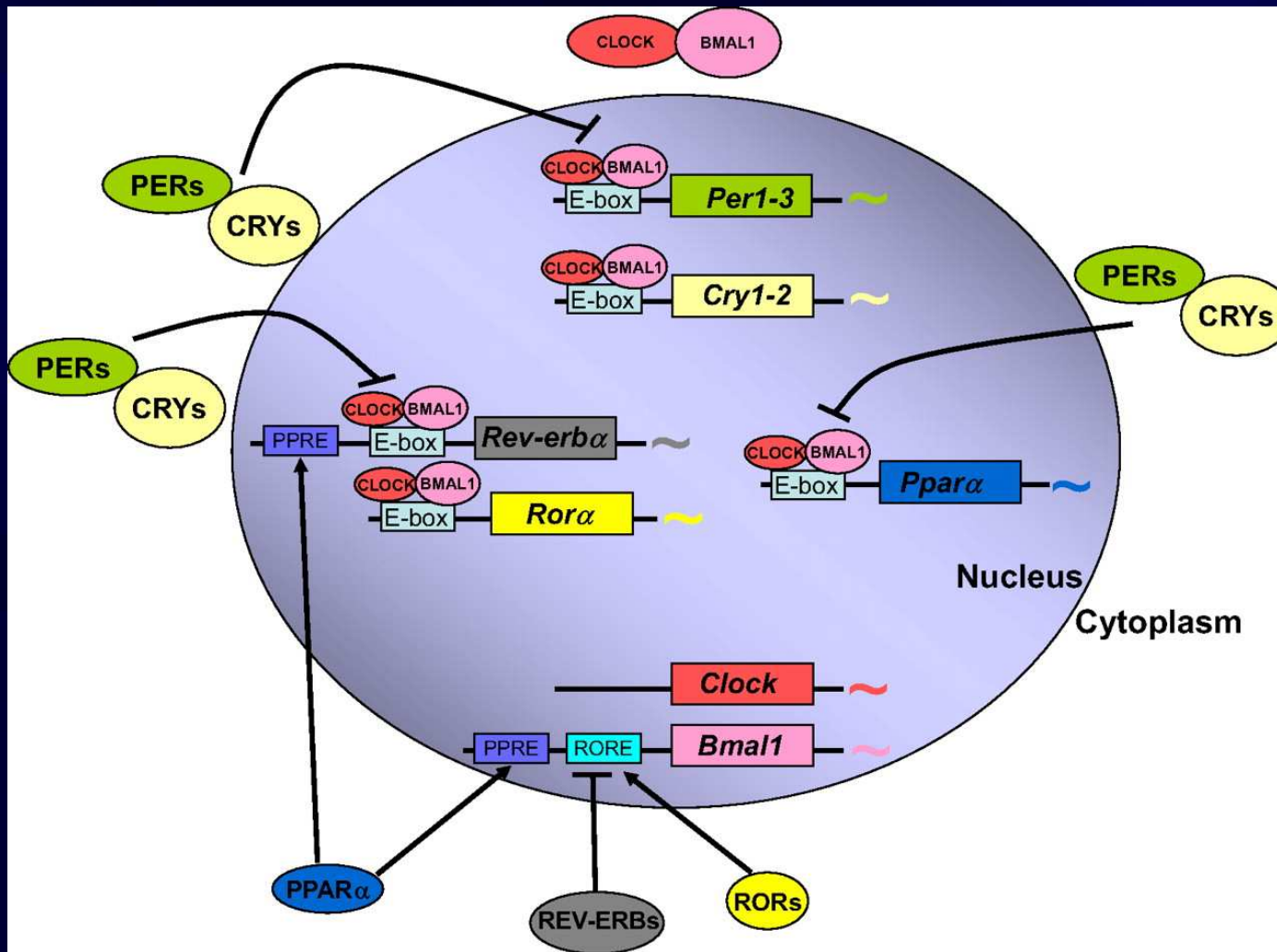


# Organizzazione dei ritmi circadiani

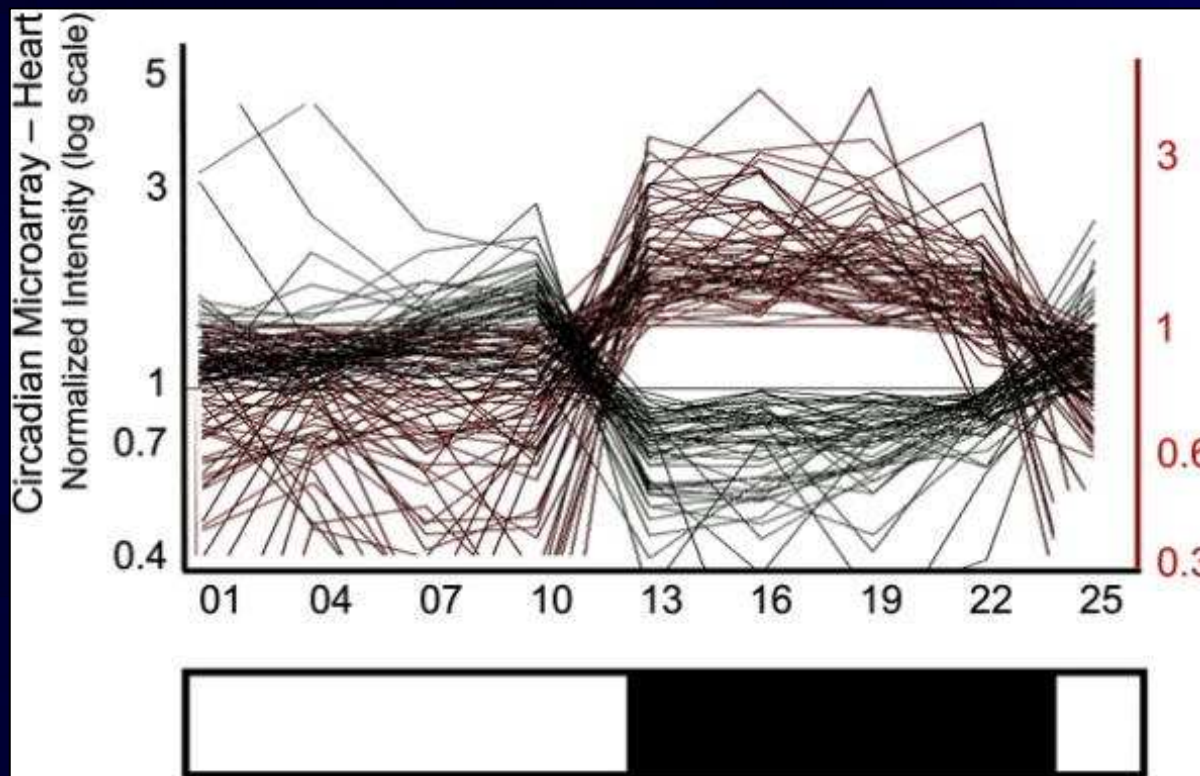
---



# Schematizzazione di un ritmo circadiano



# Genetica dei ritmi circadiani



# Ritmi circadiani

## Un poco di storia

---



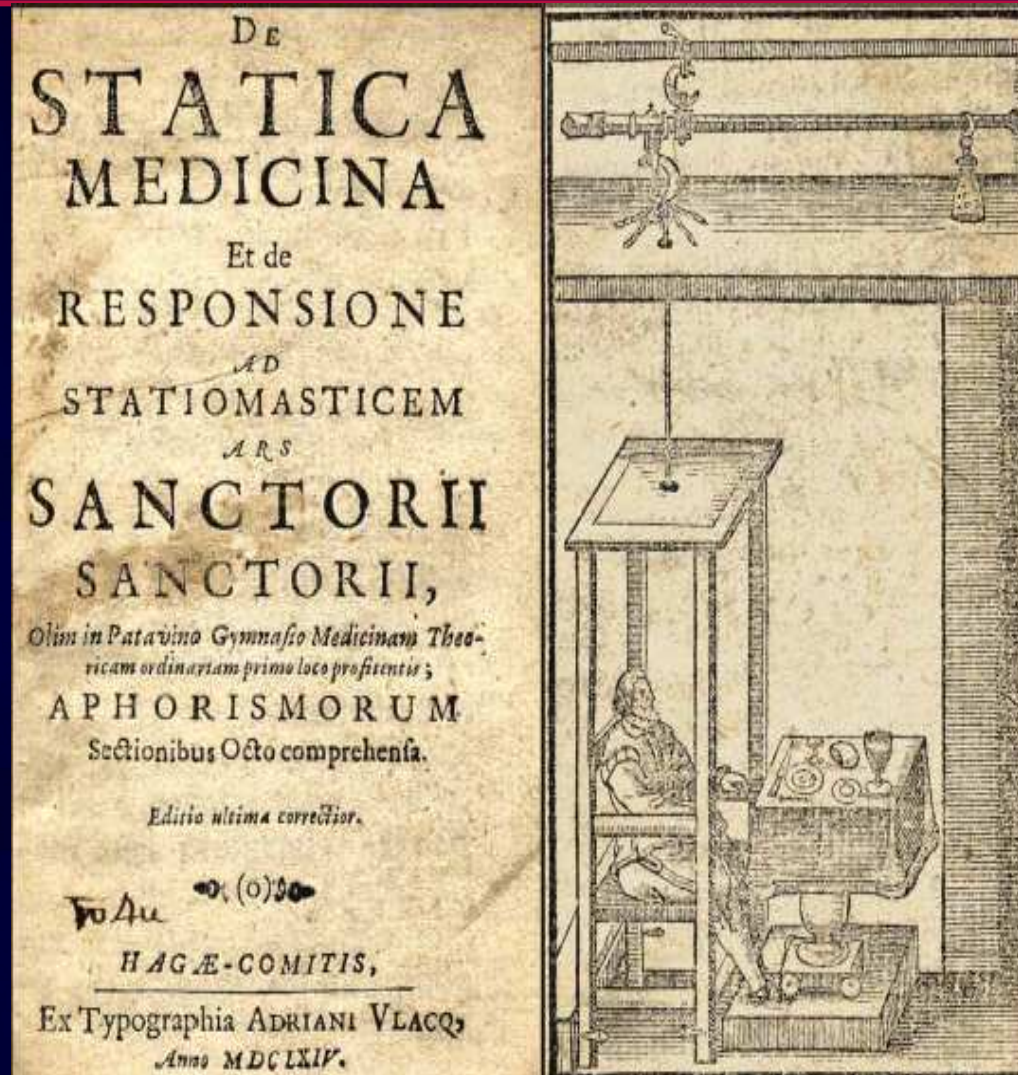
---

*Androstene di Taso, IV secolo A.C.*



# Santorio Santorio

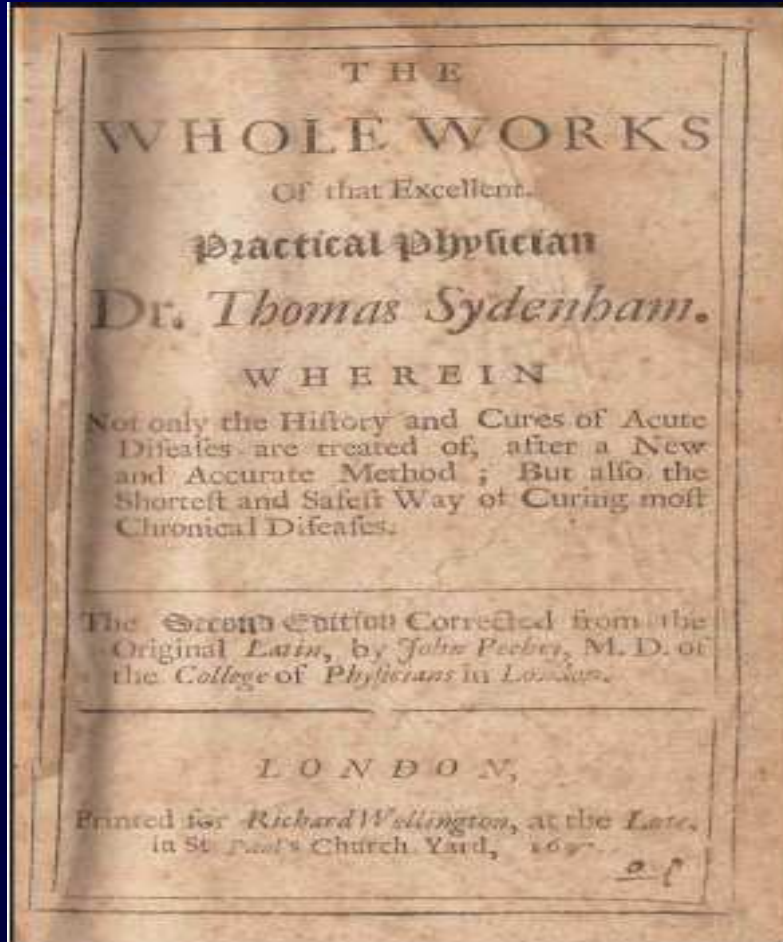
1561-1636



Santorio Santori, *De Statica Medicina*, 1664

# Thomas Sydenham

1624-1689

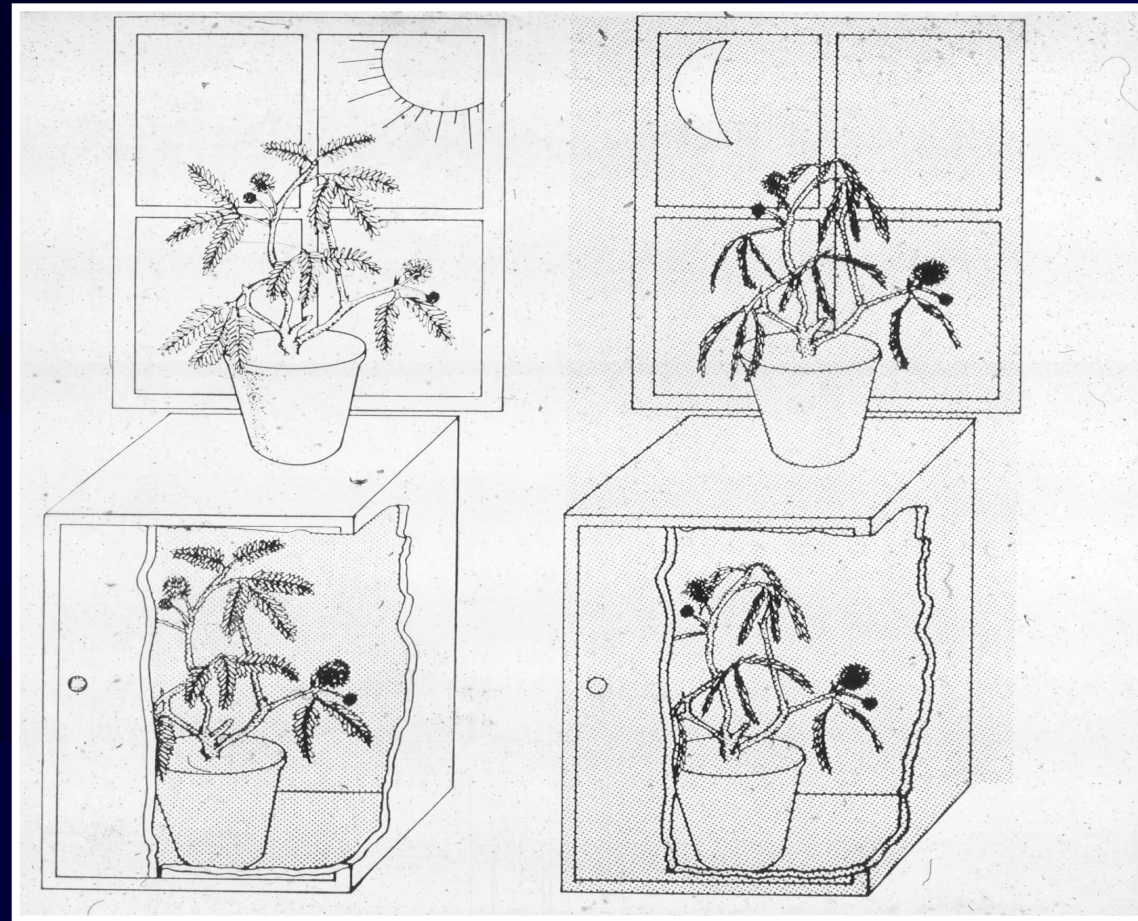


There are thousands fruitful endeavors to ease the pain,... yet there is no ease to be had, *till two or three a clock in the morning at which time the sick has suddenly ease*..., yet the pain always returns in the evening, and is not so great in the morning..

# Jean-Jacques d'Ortous De Mairain

1678-1771

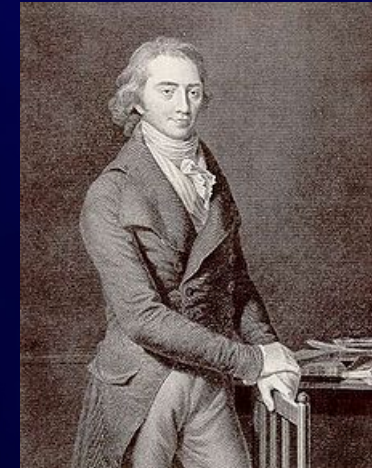
---



# Christoph Wilhelm Hufeland

Università di Jena

1762-1836

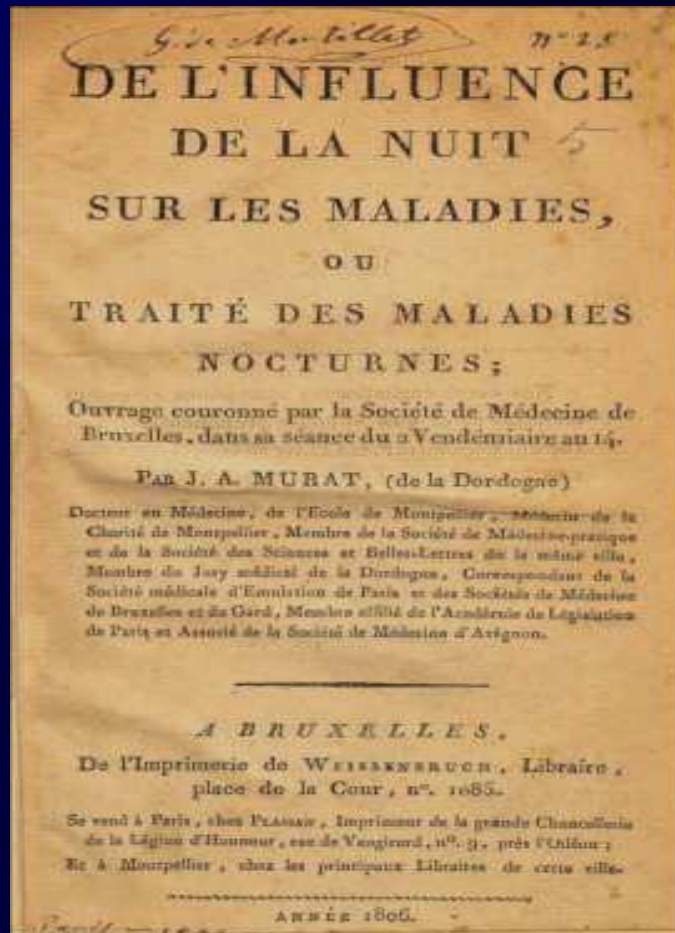


“A seguito della rotazione regolare del nostro pianeta, esiste un periodo di 24-ore trasmesso a tutti gli abitanti della terra...e questo periodo regolare si può ritrovare in tutti i tipi di malattie, e questo periodo di 24-ore determina il meraviglioso ordine temporale delle nostre funzioni corporee. Questo periodo può essere definito l'unità della cronologia della natura”

# Jean Baptiste-Arnaud Murat

Facoltà di Medicina di Montpellier

1793-1829



( 128 )

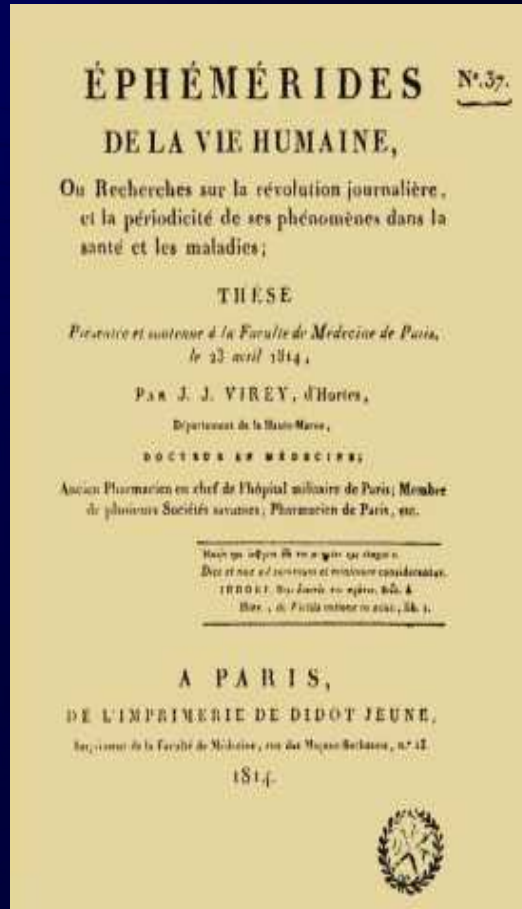
### JOURNAL

Des Règles périodiques d'une femme.

JOURS DES MOIS.	POINTS LUNAIRES DES PLUS PROCHES.
7 Août, 1773.	2 Août, pleine lune. 6, équinoxe ascendant.
51 du même.	1 Septembre, pleine lune.
21 Septembre.	21 Septembre, périgée.
15 Octobre.	15 Octobre, nouvelle lune.
9 Novembre.	10 Novembre, équinoxe descendant.
1 Décembre.	29 Novembre, nouvelle lune.
27 Décembre.	27 Décembre, lun., boreal. 28, pleine lune.
20 Janv. 1774.	19 Janvier, premier quartier. 27, apogée.
16 Février.	18 Février, premier quartier. 29, apogée.
11 Mars.	12 Mars, nouvelle lune.
30 du même.	27 Mars, pl. lun. 28, équin. des. 22. Avril, périgée.
20 Avril.	18 Avril, premier quartier. 25, équinoxe descendant.
15 Mars.	13, apogée. 14, lun. boreal.
7 Juin.	9, nouvelle lune.
2 Juillet.	30 Juin, dernier quartier, équinoxe ascendant.
25 Juillet.	25, pleine lune.
20 Août.	18, périgée. 21, pleine lune.
15 Septembre.	14, périgée.
5 Octobre.	1, nouvelle lune, équinoxe descendant.
5 Novembre.	5, nouvelle lune.
24 Novembre.	12, apogée. 26, dernier quartier.
20 Décembre.	9, apogée. 18, lun. boreal.
12 Janv. 1775.	14, lun. boreal.
3 Février.	5, équinoxe ascendant. 6, premier quartier.
5 Mars.	1, nouvelle lune. 5, équinoxe ascendant.
30 du même.	31, nouvelle lune. 30, équinoxe ascendant.
20 Avril.	20, lun. boreal. 23, périgée. Dern. quartier.
16 Mai.	15, pleine lune.
7 Juin.	7, premier quartier, équinoxe descendant.
5 Juillet.	5, équinoxe descendant. Premier quartier.
26 du même.	28, nouvelle lune, apogée. 25, lun. boreal.

# Julien-Joseph Virey

1775-1846



Nella sua Tesi presentata alla Facoltà Medica di Parigi, Virey descriveva le osservazioni ritmiche, compresi i diversi benefici di una temporizzazione di farmaci (es. oppio), e i supposti meccanismi sottostanti.

*“une sorte d’horloge vivante, montée par la nature, entraînée par le mouvement rapid du soleil”*

# Wilhelm Pfeffer

1845-1920

---



Pfeffer riproduce l'esperimento di de Mairain e conferma che il movimento ciclico delle foglie non subisce alcuna modificazione anche in condizioni costanti o di illuminazione o di oscurità.

---

# Claude Bernard

1813-1878

---



## Constant milieu interieur

"La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante"

---

# Franz Halberg

1919-

---



Franz Halberg negli anni '50 nota che i globuli bianchi del topo presentano degli alti e bassi nel corso della giornata, e che questa “*variazione circadiana*” scompare se vengono asportate le ghiandole surrenali.

---

# Carmelo Fersini

1930-



*estratto da*  
LA RICERCA in Clinica e in Laboratorio Vol. X - Supplemento n. 1 - 1980

ELEMENTI DI CRONOBIOLOGIA  
DI BASE ED APPLICATA  
(2° Corso di formazione post-universitaria)

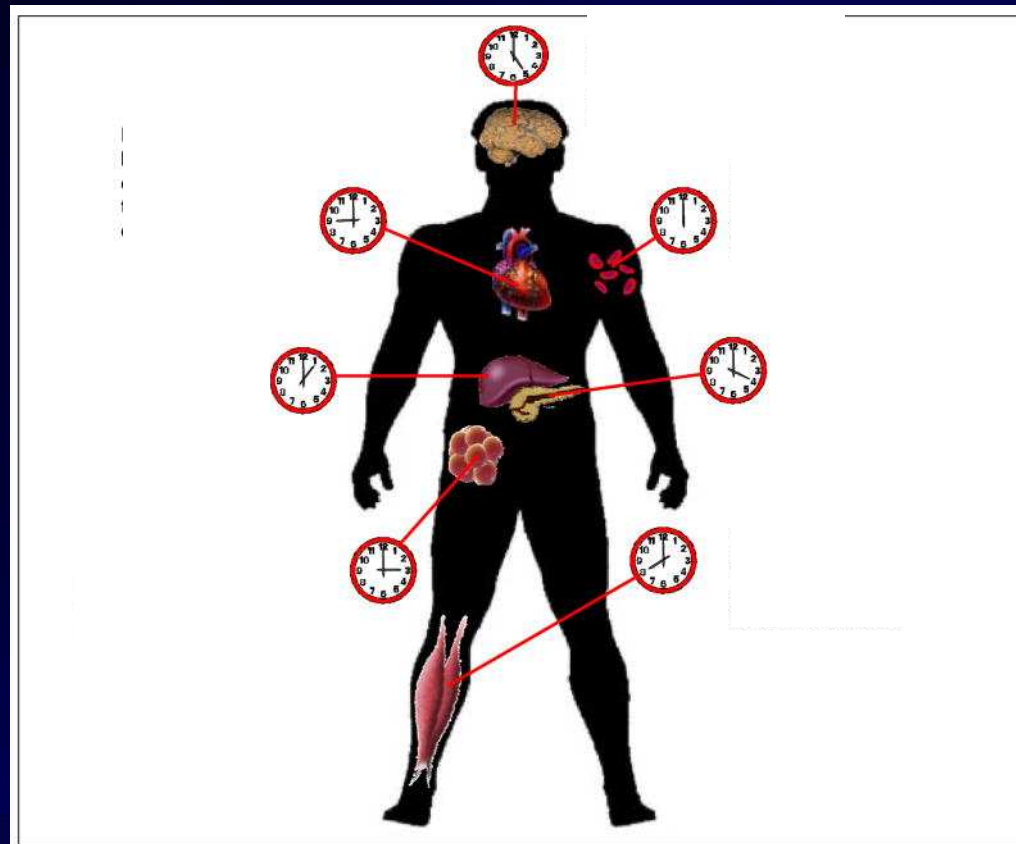
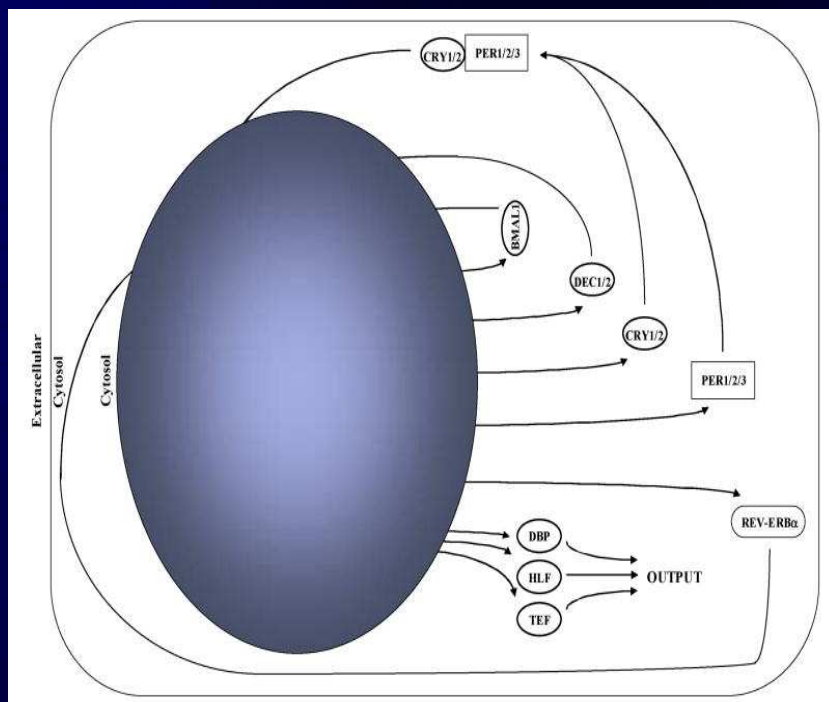
FRANCA CARANDENTE      FRANCO DAMMACCO

Q Roly,  
con tanti affetti  
nel forum del In  
30° compleanno

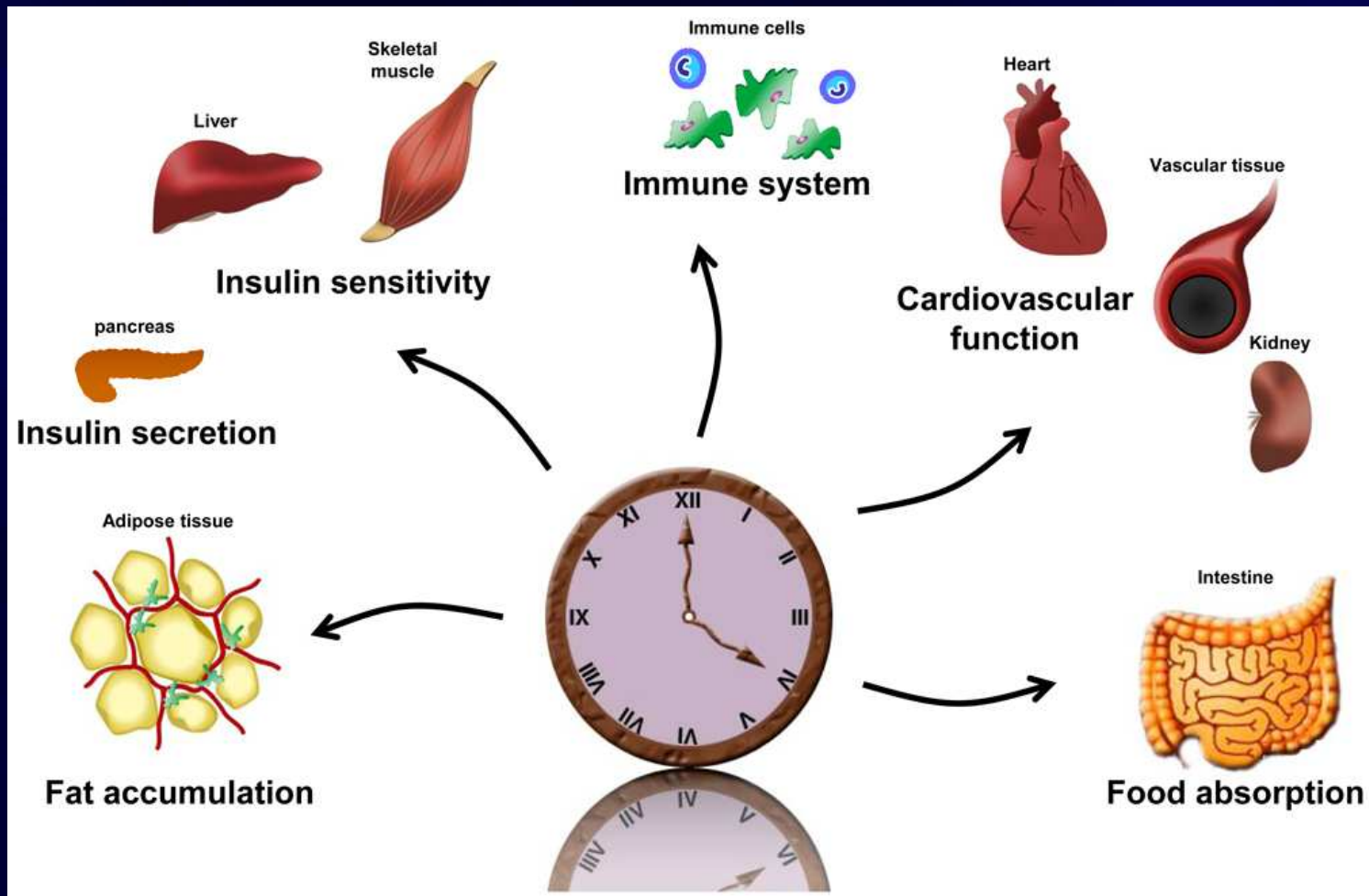
*C. F.*  
13.X.87



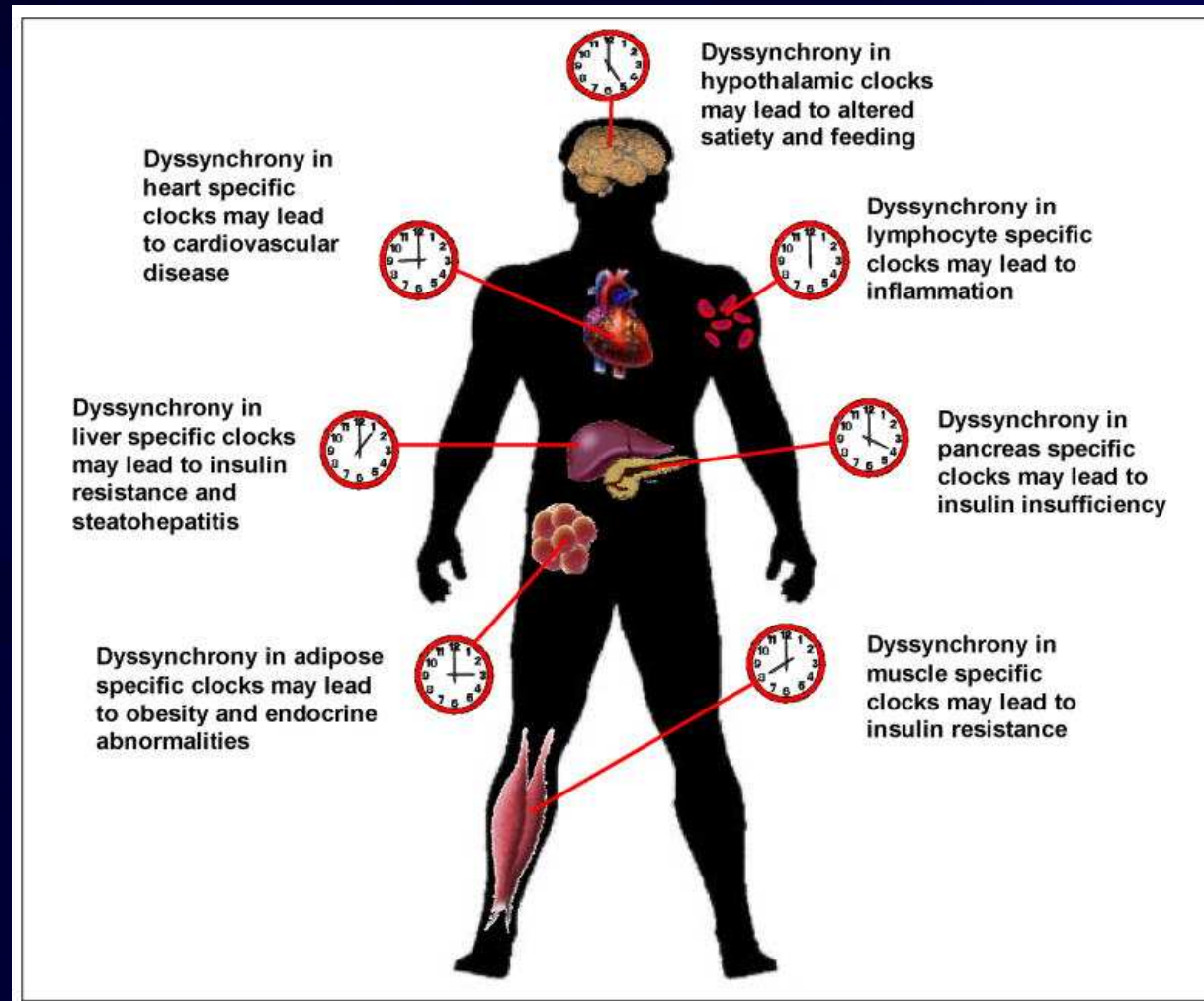
# Orologio biologico principale & orologi “periferici”



# Gli orologi biologici regolano le principali funzioni dell'organismo



# La *desincronizzazione* degli orologi biologici periferici può favorire patologie

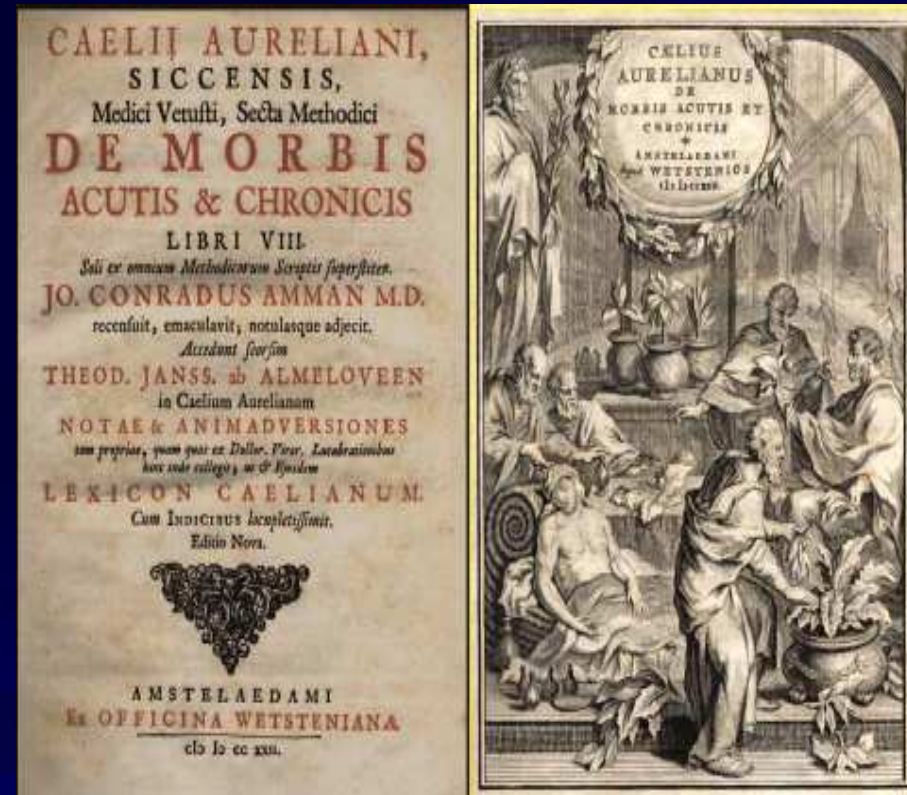


# Celio Aureliano

V secolo, Alessandria, Roma



*“De Suspirio, sive Anhelitu, quem Graeci Asthma vocant – Gravatautem atque premit haec passio magis mulieribus viros, et juvenibus senes, atque pueros, et durioribus natura corporis teneriora, hyberno, atque nocte magis, quam die vel aestate”*





---

Christoph Wirsung (1568) scrive che i sintomi dell'asma compaiono a partire da due ore dopo la mezzanotte sino al mattino

Castello Petro Vasco (1616) scrive che l'asma è una malattia prevalentemente notturna: “atqui Asthmatica dispositio nocturnic horis magis affligit”), e più severa d'inverno e di notte: “hyberno tempore, atque nocte magis quam die, vel aestate”

---

*Arzney Buch, 1568*

*Exercitationes medicinales ad omnes thoracis affectus, decem tractatibus absoluta, 1616*

# William Heberden

1710-1801

---

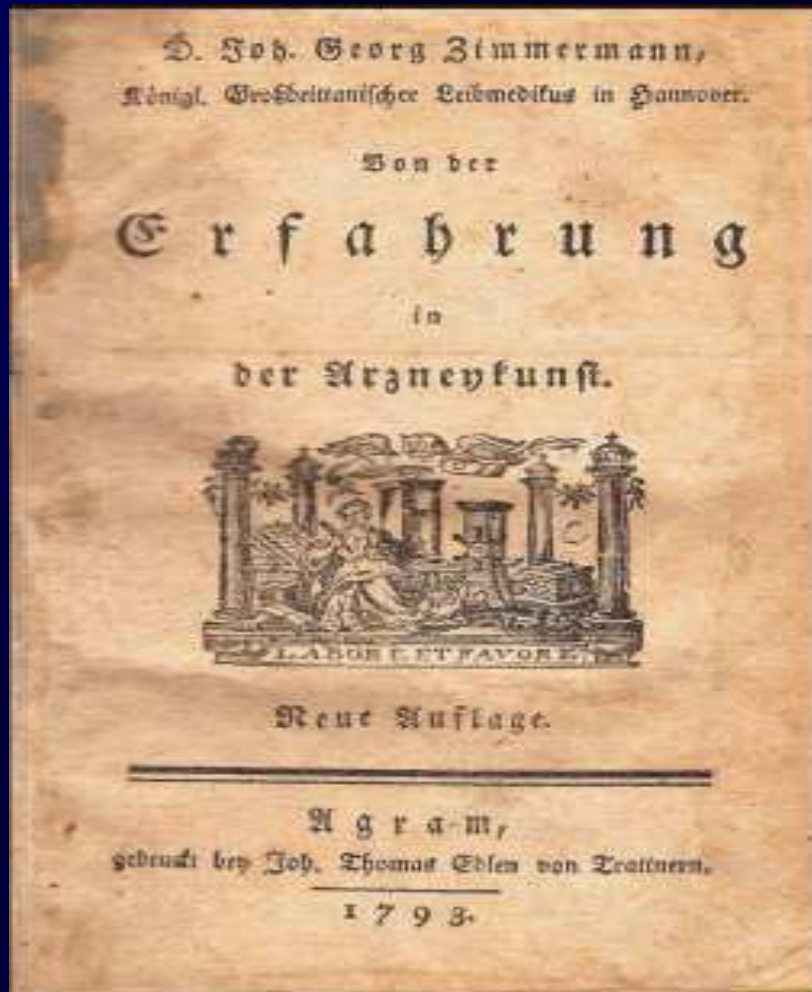


William Heberden, nel 1772, è accreditato della prima descrizione di angina pectoris:

*“There is a disorder of the breast, marked with strong and peculiar symptoms, considerable for the kind of danger belonging to it, and not extremely rare, of which I do not recollect any mention among medical authors. The seat of it, and sense of strangling and anxiety which it is attended, may make it not improperly be called angina pectoris”*

# Johann Georg Zimmermann

1728-1795



Zimmermann (1728-1795), scrive che i sintomi dell'angina pectoris persistono durante le ore notturne

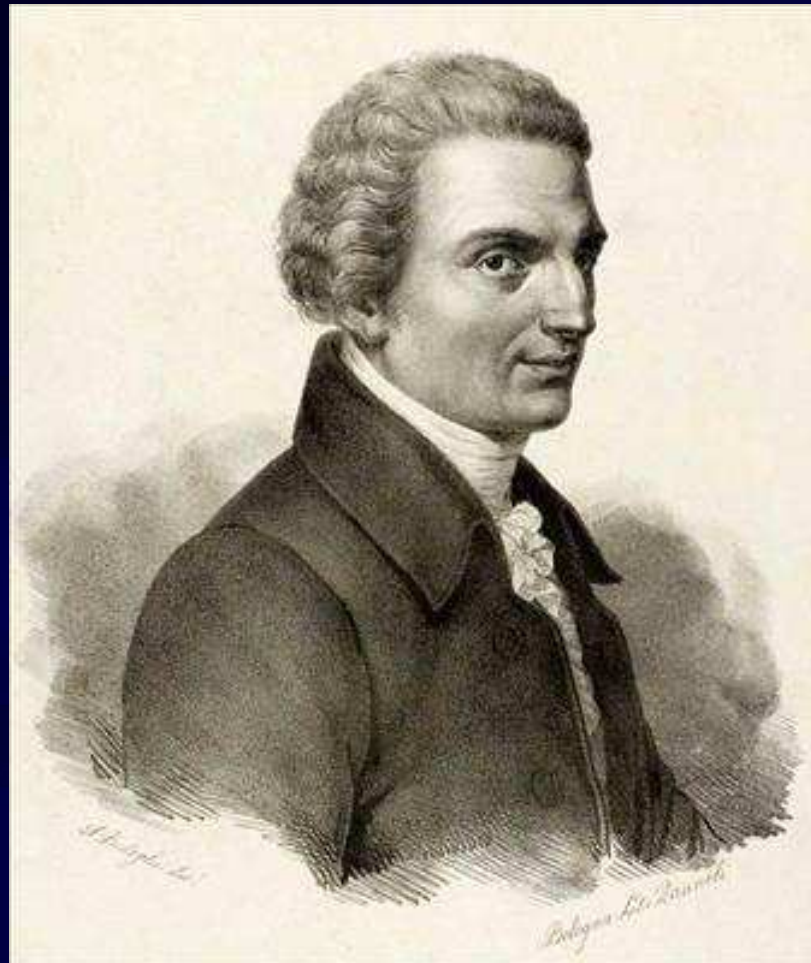


*Johann Georg Ritter von Zimmermann, Von der Erfahrung der Arzneykunst, 1793*

# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814

---



# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814



**origini:** figlio di un medico.

**studi:** filosofia, greco e medicina all'Università di Ferrara.

1777: laurea medico-filosofica (Ferrara).

**viaggi scientifici:** cliniche mediche di Bologna e Firenze (1778 e ss.). Durante i soggiorni a Parigi e a Londra si introduce negli ambienti ospedalieri e universitari delle due capitali. È probabilmente a Londra che viene a conoscenza delle teorie di Brown.

**pubblicazioni:** una decina di studi e monografie pubblicati a partire dal 1778. Insieme a Rasori, introdusse in Italia il neovitalismo browniano ed espose la sua dottrina principalmente nei saggi seguenti: *Elementa dinamicae animalis* (Londra, 1787); *Sulle azioni e reazioni organiche*, *Le malattie del cuore* (Bologna, 1804).

**società scientifiche:** Accademia dei Georgofili (Firenze), Accademie di Cortona e Torino, Istituto nazionale (1803).

**opinioni politiche:** T. fu destituito nel 1798 per essersi rifiutato di prestare il giuramento richiesto dal governo cisalpino. Successivamente si integrò con il regime napoleonico.



# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814

---

## carriera:

1780 ca.-1786: al servizio del senatore veneziano Rezzonico, lo accompagna nei viaggi in Francia, nei Paesi Bassi, in Inghilterra e in Italia;

1787 ca.-1798: medico primario dell'Ospedale civile di Ferrara; professore di Testo ippocratico e di istituzioni fisiologico-patologiche all'Università di Ferrara; dimesso;

1796 e ss.: medico direttore dell'Ospedale militare di Ferrara;

25 dicembre 1802-gennaio 1814: professore di Clinica medica all'Università di Bologna; cessa di insegnare nel dicembre 1813;

5 novembre 1803-ottobre 1804: rettore dell'Università.

**cariche elettive e/o amministrative:** direttore dell'ufficio medico (1806) poi vice direttore della Direzione di polizia medica (1807-1813), decano della Facoltà medico-chirurgica (1809-1810), ispettore generale della Pubblica Istruzione (1811-1813).



# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814

situazione materiale e familiare: abbastanza ricco da permettersi di abitare in affitto in uno dei più bei palazzi di Bologna (palazzo Sampieri alla Mercanzia). Sposato con figli.



## indicazioni complementari:

- 1) La nomina di un ferrarese come primo rettore della nuova università "nazionale" avrebbe potuto indisporre i Bolognesi. Tuttavia, T. riuscì a smontare ogni pregiudizio, applicando scrupolosamente la riforma universitaria.
- 2) T. morì di tubercolosi.

# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814



A Ferrara ..... assume l'insegnamento di medicina pratica presso l'Ospedale Antonio Giuseppe Testa, e ciò avviene alla morte di Ignazio Petronio Zecchini (1793), anatomico dell'università di Bologna, voluto a Ferrara dal cardinale legato Antonio Spinola. A soli vent'anni, Testa era già un medico laureato, accolto nel più importante cenacolo letterario che si riuniva a palazzo Bevilacqua, insieme a Gianfrancesco Malfatti, Lorenzo Barotti, Vincenzo Monti, Alfonso Varano, Onofrio Minzioni e Alessandro Zorzi, - corrispondente con alcuni eminenti uomini di lettere e di scienza come Girolamo Tiraboschi, Sebastiano Canterani e Lazzaro Spallanzani - facendo di Ferrara il centro di una delle iniziative culturali più importanti degli anni settanta del Settecento: aggiornare l'Encyclopédie.

# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814



Le frequentazioni francesi, parigine in specie, di Testa - che frequentò l'Hôtel-Dieu, il più grande ospedale di Parigi che ospitava mediamente 2500 pazienti al giorno e alle cui dipendenze spiccava Pierre-Joseph Desault, uno dei più grandi chirurghi dell'epoca - gli consentirono di elaborare una serie di osservazioni sull'arcispedale ferrarese che costituiscono la prima completa analisi sulle mende del nosocomio e sulla necessità di porvi rimedio. Nella sua Memoria libera su lo spedale di S. Anna, Testa lamentava:

- la mancanza di regole per l'ammissione e la gestione dei malati;
- l'ubicazione e le caratteristiche strutturali degli edifici - soffitti bassi e finestre collocate in alto, con conseguente scarsa ventilazione e penetrazione dei raggi solari;
- colonnati di legno nei cortili interni che dovevano essere «pregni dei più micidiali miasmi», oltre ad altre ataviche carenze che qui tralasciamo per imposta brevità.



# Giuseppe Antonio Testa

1756-1814



## Chapter XII

**On the Symptoms  
of ossification and of the so-  
called angina pectoris.**

Changes in the atmosphere, mainly  
great heat and cold temperature,  
moreover, the onset of the night and  
the hours of digestion have an  
influence ... , also the early morning  
hours are suitable.

### **Chronobiology, Discipline**

A multidisciplinary field of research and practice studying the periodicity of biological systems and the application of principles of chronobiology to various therapeutic strategies. Aging, biological rhythms, and cyclic phenomena are included. Statistical, computer-aided mathematical procedures are used to describe, in mathematical terminology, various biological functions over time. Year introduced: 2009

### **Chronobiology, Phenomena**

Biological systems as affected by time. Aging, biological rhythms, and cyclic phenomena are included. Statistical, computer-aided mathematical procedures are used to describe, in mathematical terminology, various biological functions over time. Year introduced: 2009 (1986)

**83037**

### **Chronobiology, Disorders**

Disruptions of the rhythmic cycle of bodily functions or activities. Year introduced: 2001

### **Chronotherapy**

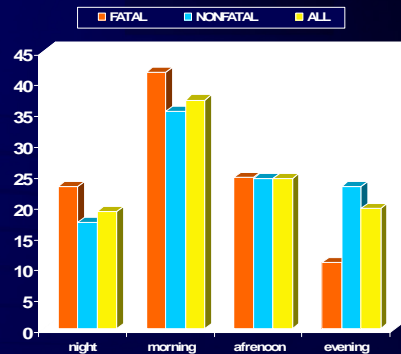
The adaptation of therapeutic approaches such as pharmacological (DRUG CHRONOTHERAPY), surgical, radiological, or physical to the known variations in biological RHYTHMICITY, such as CIRCADIAN RHYTHMS. The treatment is aimed at supporting normal rhythms, or modifying the timing of therapy to achieve maximal efficacy and minimal adverse effect. Year introduced: 1997

### **Circadian Rhythm**

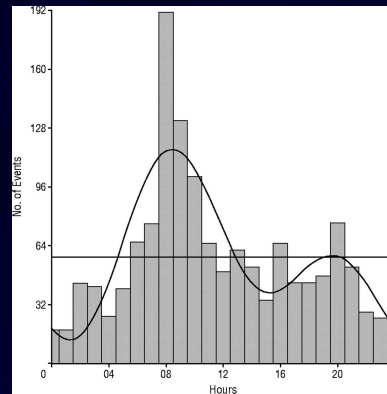
The regular recurrence, in cycles of about 24 hours, of biological processes or activities, such as sensitivity to drugs and stimuli, hormone secretion, sleeping, feeding, etc. This rhythm seems to be set by a 'biological clock' which seems to be set by recurring daylight and darkness. Year introduced: 1966 (1964)

**58721**

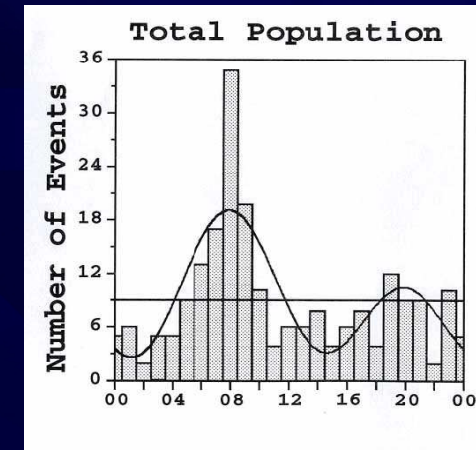
# Ritmi circadiani e patologie acute cardiovascolari



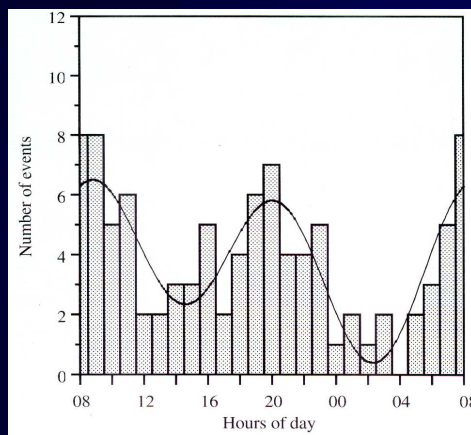
**Infarto miocardico acuto, FE**  
Manfredini et al, *Am J Emerg Med* 2004



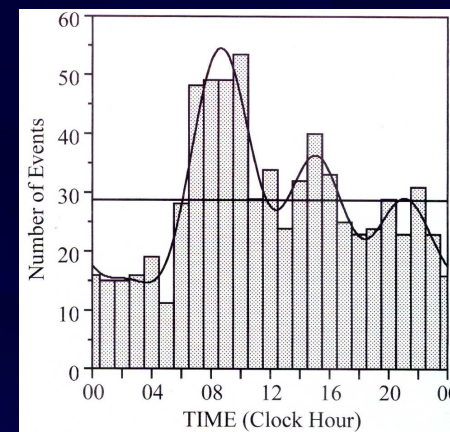
**Ictus ischemico, FE**  
Casetta & Manfredini, *Arch Neurol* 2002



**Ictus emorragico, FE**  
Casetta & Manfredini, *JAMA* 2002



**Rottura di aneurisma aorta addominale, FE**  
Manfredini et al, *Lancet* 1999



**Dissecazione di aneurisma aorta toracica, IRAD registry**  
Mehta & Manfredini, *Circulation* 2002

# TIME



## When Are You Most Likely to Have a Heart Attack?

Tuesday, Jul. 22, 2008

By LAURA BLUE

Heart disease, including heart attack, is the world's No. 1 killer. A person's risk of heart attack depends mostly on a familiar repertoire of factors: exercise, smoking, diet, weight, genes. But our bodies' circadian rhythms also play a role, leaving us more prone to injury during certain hours than others. If you're guessing that the danger zone comes at the end of a stressful workday, guess again. Here to explain is **Roberto Manfredini, professor of internal medicine at the University of Ferrara in Italy.**

# CORRIERE DELLA SERA



## dossier medicina

di ELENA MELI

«Cronorischio» Nell'organismo tutto deve essere sincronizzato

### Perché non dobbiamo mandare in tilt l'orologio biologico

**Sport** I momenti giusti per i record

### Nuoto di sera, arco al mattino

**Variations** Sempre più studi dimostrano che cambiamenti lenti o veloci dei nostri ritmi ci provocano disturbi e perfino malattie

### Come si possono ridurre gli effetti dei turni di lavoro e del jet lag

**Farmaci** Ricerche per rendere ottimale l'utilizzo delle cure

### L'ora esatta per la terapia

Picco di efficacia, minimi effetti collaterali

## Sonno, veglia e metabolismo

**NEI MUSCOLI** aumentano l'assorbimento di acidi grassi e la glicolisi (scissione degli zuccheri)

**NEL TESSUTO ADIPOSO** aumenta la formazione di grassi e la produzione di adiponectina (che «regola» l'appetito)

Aumenta la produzione di ormoni che favoriscono la disponibilità di energia (glucocorticoidi e insulina)

**NEL FEGATO** aumenta la sintesi di glicogeno (zucchero di riserva) e acidi grassi, diminuisce la sintesi di colesterolo

**NEL PANCREAS** cresce la produzione di insulina (che permette l'utilizzo del glucosio)

**ORE DI VEGLIA** (in cui ci si nutre)

**NEI MUSCOLI** aumenta il metabolismo ossidativo

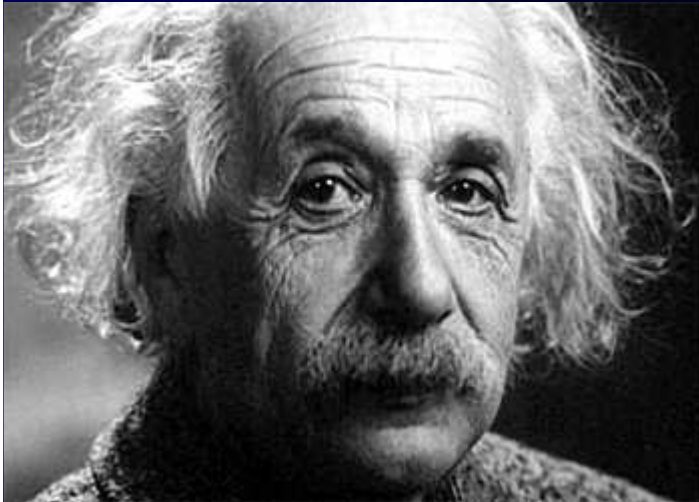
**NEL PANCREAS** cresce la secrezione di glucagone (l'«antagonista» dell'insulina)

**ORE DI SONNO** (in cui si sta a digiuno)

**NEL TESSUTO ADIPOSO** aumentano il catabolismo («distruzione») dei grassi e la produzione di leptina (che regola il glucosio e gli acidi grassi)

Aumenta la produzione di melatonina e leptina

**NEL FEGATO** aumenta la gluconeogenesi (produzione di glucosio), la glicogenolisi (scissione del glicogeno) e la formazione di nuovi mitocondri (organelli cellulari)



**Il segreto della creatività  
è sapere nascondere le proprie fonti**

# GRAZIE

