UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Insonnia Cronica e Rischio Cardiometabolico: *Meccanismi Fisiopatologici e Alterazioni del Metabolismo Glucidico*

Chronic Insomnia and Cardiometabolic Risk: *Pathophysiological Mechanisms and Alterations in Glucose Metabolism*

Tesi di Laurea
di:

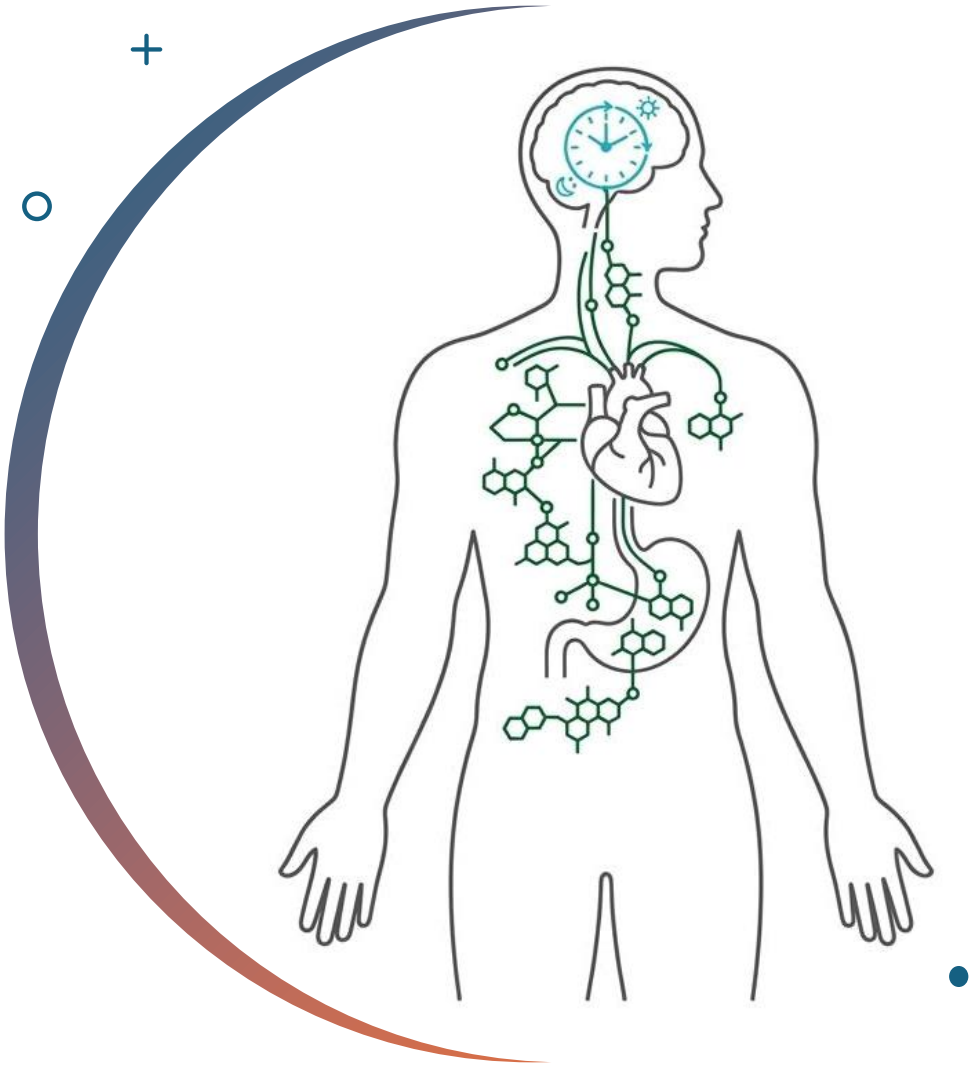
Iorio Gnisci Marika

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Tiziana Bacchetti

Sessione autunnale (ottobre 2026)

Anno Accademico 2025/2026



Insonnia Cronica e Rischio Cardiometabolico: *Meccanismi Fisiopatologici e Alterazioni del Metabolismo Glucidico*

Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche

Marika Iorio Gnisci

S1116641

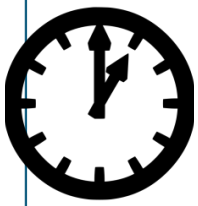
Data discussione : Ottobre 2026

Relatrice : Prof.ssa Tiziana Bacchetti

Insonnia come Disturbo Sistemico

L'Insonnia Cronica: Dal Sintomo alla Patologia Sistemica

Superamento della vecchia concezione dell'insonnia come disturbo puramente psicologico o notturno.



Definizione moderna: disregolazione globale delle 24 ore che coinvolge sistema nervoso ed endocrino.

Associazione con Patologie Croniche

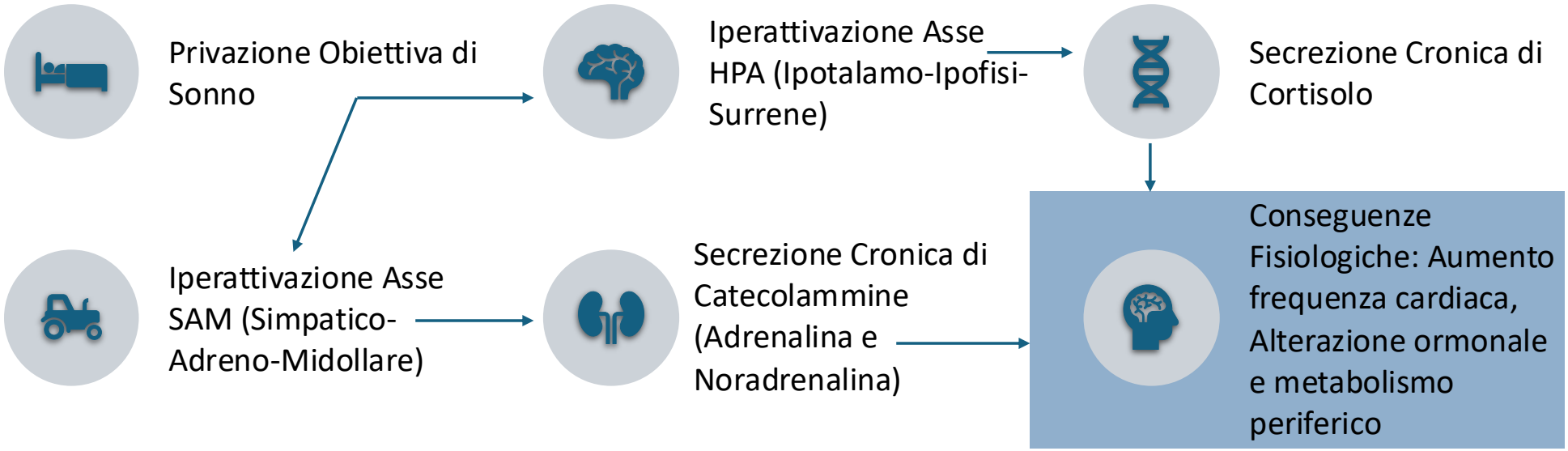
- ❑ Aumento del rischio di **Ipertensione Arteriosa**
- ❑ Alterazione dell'omeostasi del glucosio => **Diabete di Tipo 2**
- ❑ Progressione verso **Malattie Cardiovascolari**
- ❑ Sviluppo di **Aterosclerosi**

La Fenotipizzazione dell'Insonnia

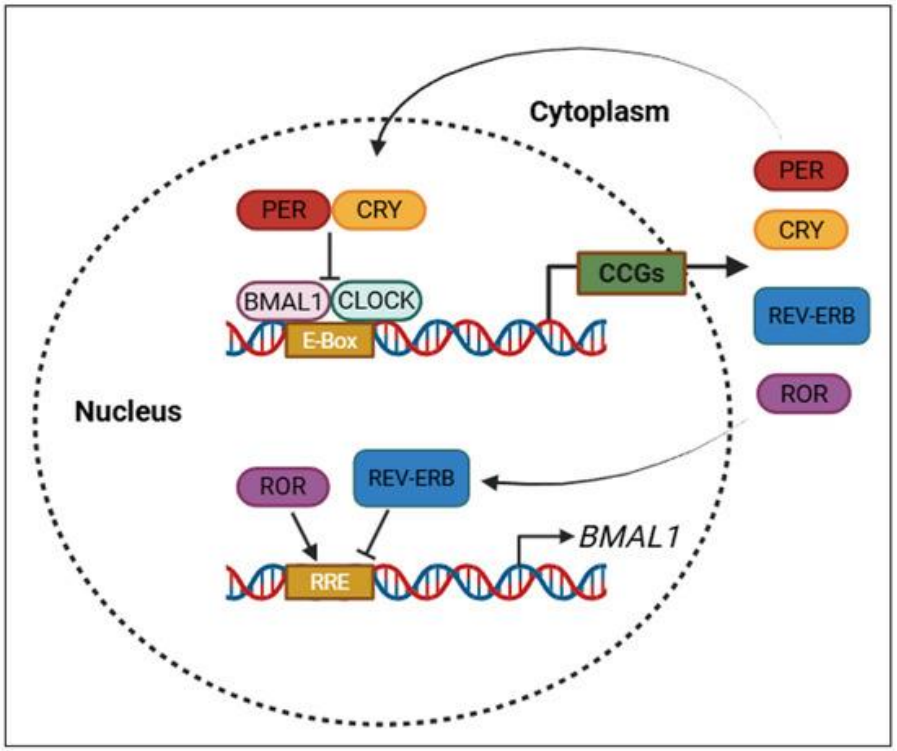
INSD (Insomnia with Normal Sleep Duration)	ISSD (Insomnia with Short Sleep Duration)
Durata Obiettiva ≥ 6 ore	Durata Obiettiva < 6 ore
	Livelli ridotti di GABA, Aspartato e Glutammina
Assenza di significativa **Iperattivazione fisiologica**	**Iperattivazione fisiologica** sostenuta nelle 24h
Nessun aumento significativo del rischio cardiometabolico	Rischio di **ipertensione** +167% (OR 2.67), incidenza (RR 1.95). Rischio del **Diabete di Tipo 2** fino a 3 volte superiore e **Danno Endoteliale**

Sonno breve volontario	**ISSD – Fisiopatologico**
Privazione comportamentale	Conseguenza di iperattivazione 24/7

L’Iperattivazione Neuroendocrina



Disregolazione dell'Orologio Circadiano



Da: https://www.mdpi.com/1420-3049/30/9/1888

Meccanismo Molecolare Fisiologico

L'eterodimero **CLOCK-BMAL1** si lega agli elementi E-Box promozionali attivando la trascrizione dei geni target (*CCGs*).

Le proteine **PER** e **CRY**, traslocate nel nucleo, inibiscono il complesso CLOCK-BMAL1 per regolare la loro stessa espressione nelle 24h.

Regola l'espressione ritmica di enzimi e trasportatori chiave (es. *GLUT2*, *SREBP-1c*) in fegato, pancreas e tessuto adiposo.

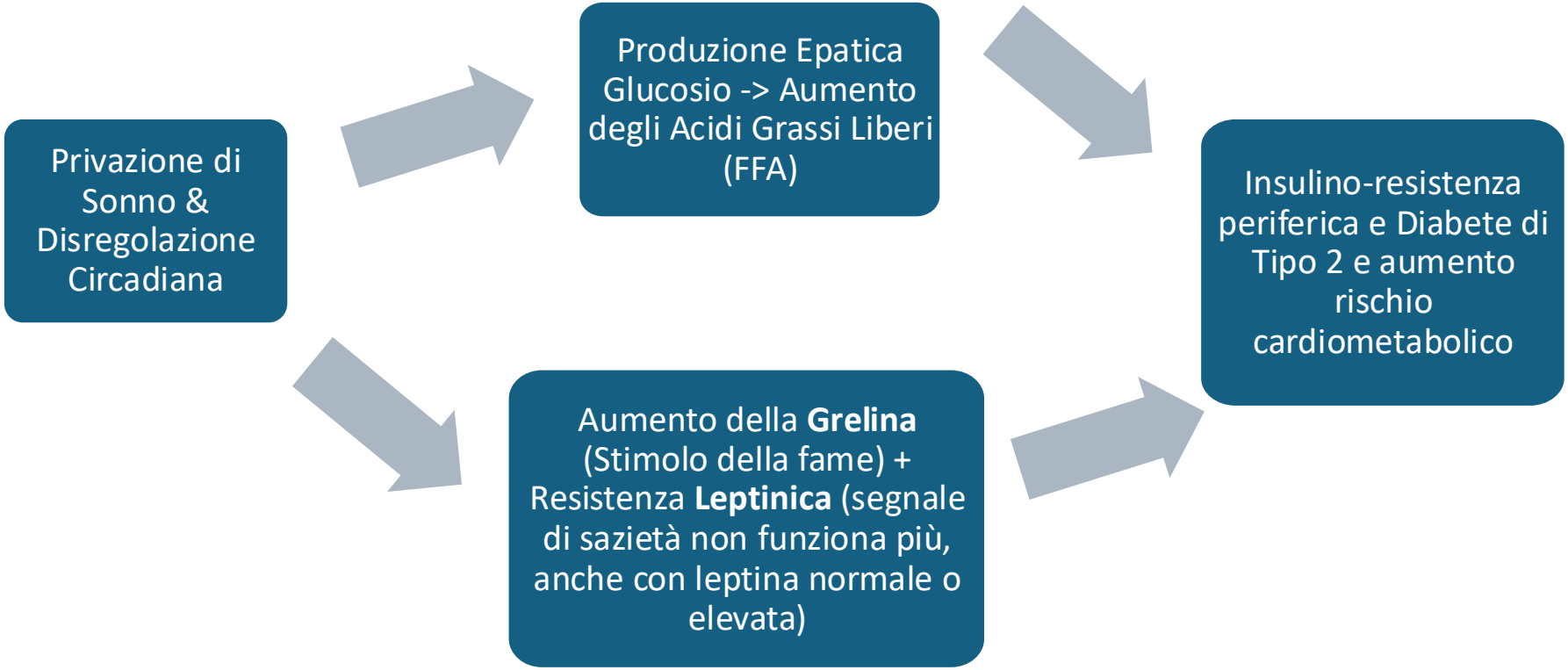
Impatto della Privazione Obiettiva di Sonno

Soppressione dell'ampiezza di espressione di **BMAL1** e aumento drastico di **PER**.

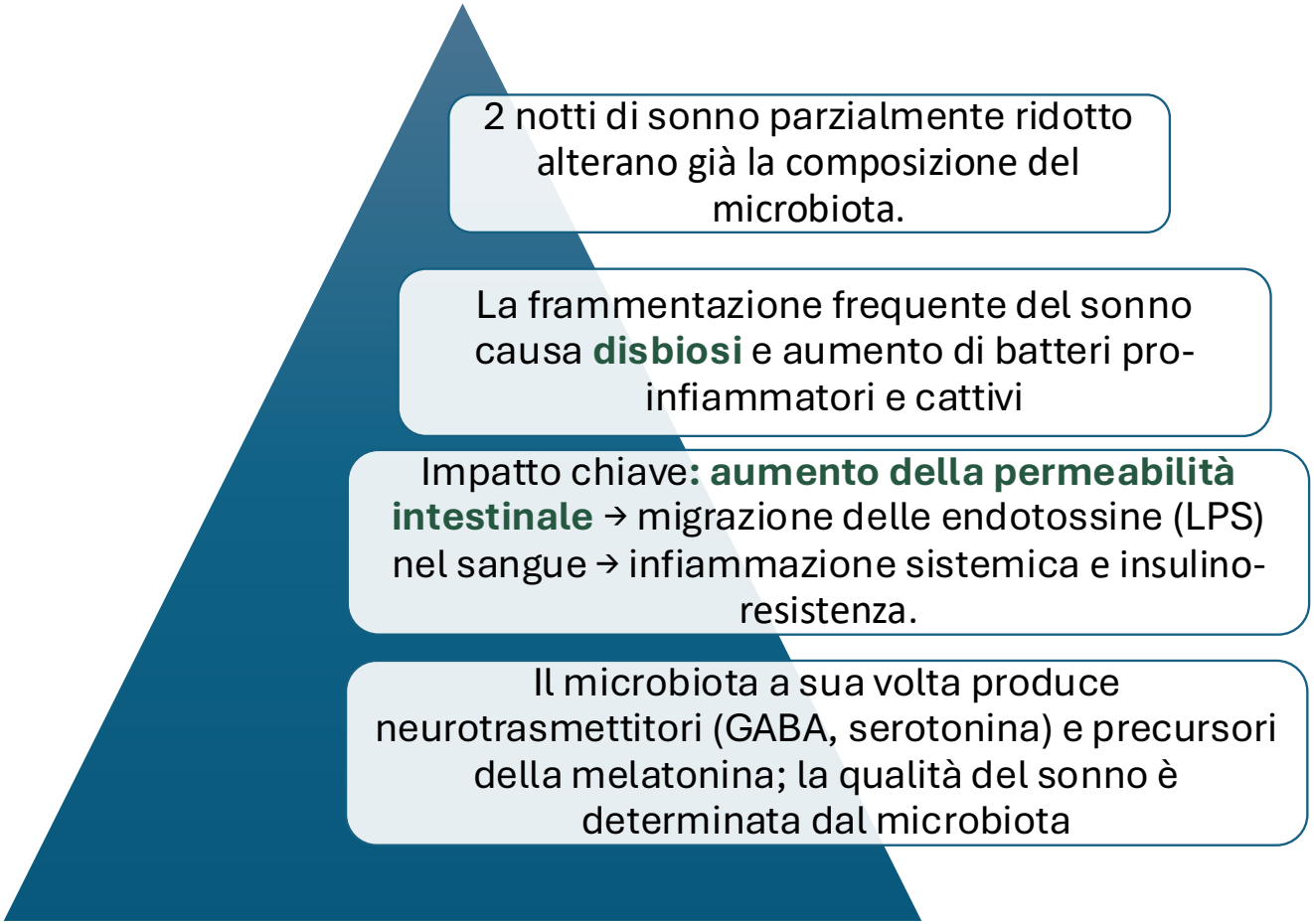
Modifica del ritmo e dell'espressione di oltre **700 geni** metabolici e fisiologici.

Desincronizzazione tra stimolo centrale (SCN) e periferia, con insorgenza di insulino-resistenza, obesità e Diabete di Tipo 2.

Disregolazione Metabolica e Bilancio Energetico



Il Ruolo del Microbiota Intestinale



Flogosi Sistemica e Danno Endoteliale Vascolare

La privazione cronica di sonno (ISSD) agisce come uno stimolo stressogeno per il sistema immunitario, inducendo infiammazione sistemica di basso grado che degrada l'endotelio vascolare.

CASCATA INFIAMMATORIA

IL- 6 (Interleuchina-6)	PCR (Proteina C-Reattiva)
Citochina pro-infiammatoria prodotta in eccesso.	Proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato.
Mostra livelli globalmente alti e costanti nelle 24 ore.	I livelli aumentano in risposta all'aumento di IL-6 circolante.

IL-6 → Sintesi Epatica → PCR

PROGRESSIONE DEL DANNO VASCOLARE

Stimoli Iniziali: Stress simpatico cronico + Ipertensione + Infiammazione (IL-6, PCR) + Insulino-resistenza

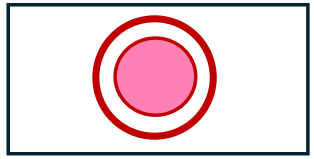
↓

DISFUNZIONE ENDOTELIALE E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA

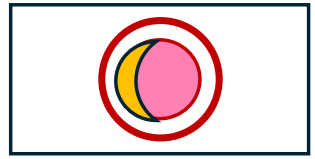
↓

EVENTO CLINICO ACUTO: **Rischio molto alto di Infarto e Ictus**

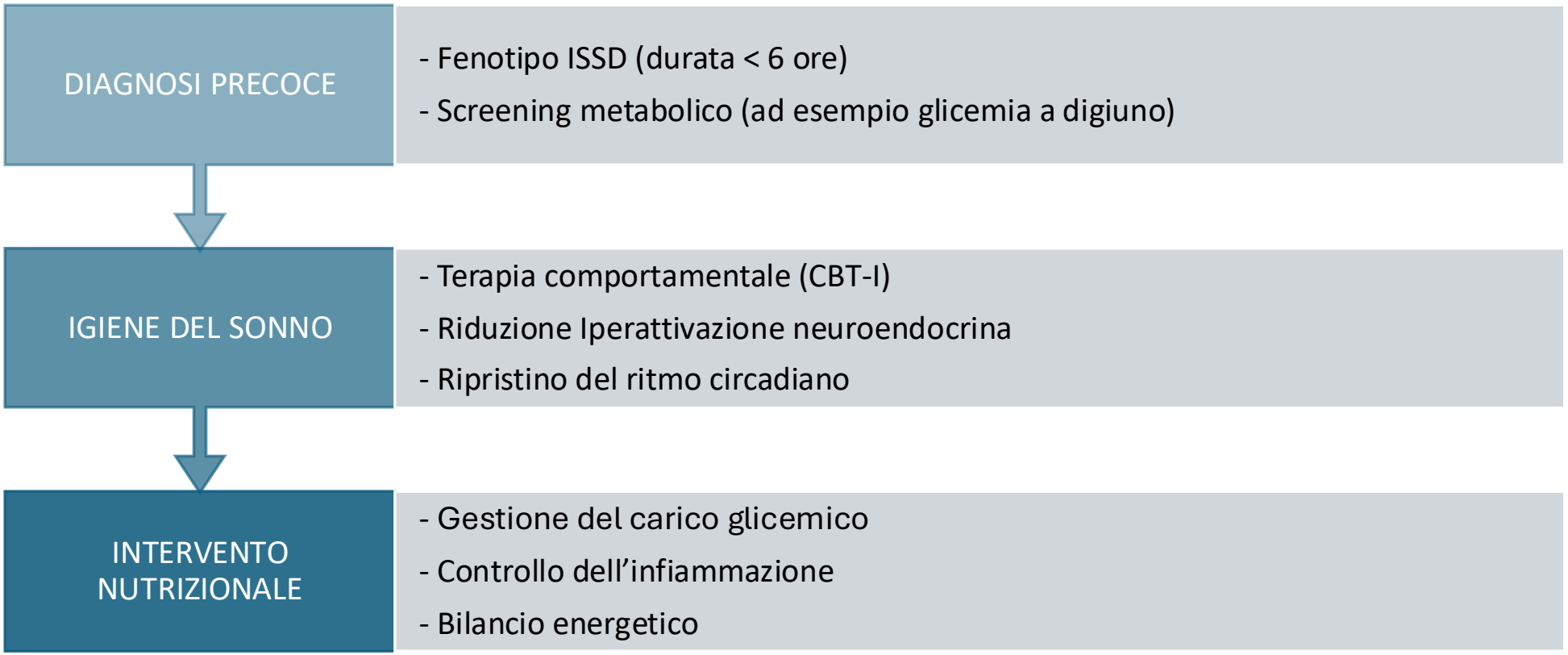
Vaso Normale



Disfunzione Endoteliale



L’Impatto Clinico e l’Approccio Terapeutico



Limite terapeutico nel fenotipo ISSD: la CBT-I risulta meno efficace proprio nei pazienti con maggiore rischio cardiometabolico (–29% tasso di risposta, –26% tasso di remissione rispetto a INSD). Farmaci specifici per il cortisolo si dimostrano più efficaci in questo gruppo.

Riassunto Esteso

1. Fenotipizzazione e Paradigma Clinico

L'insonnia cronica supera la classica definizione di sintomo neuropsichiatrico per configurarsi come patologia sistemica caratterizzata da iperattivazione continua nelle 24 ore. La misurazione obiettiva della durata del sonno rivela una marcata eterogeneità: il fenotipo con sonno breve (ISSD, < 6ore) rappresenta il primario *driver* del rischio cardiometabolico, associandosi a un aumento significativo di ipertensione (OR 2,67) e Diabete di Tipo 2, a differenza della forma a durata conservata (INSD).

2. Cascata Neuroendocrina e Metabolica

L'iperattivazione cronica dell'asse HPA e del sistema simpatico (SAM) indotta dall'ISSD stimola l'ipersollecitazione di cortisolo e catecolamine. Questo quadro determina una profonda disregolazione metabolica: aumenta la produzione epatica di glucosio, inibisce la captazione periferica e incrementa la lipolisi (FFA), conducendo all'insulino-resistenza. Contestualmente, la risposta neuroendocrina dell'appetito viene alterata da ipergrelinemia e resistenza leptinica.

3. Flogosi, Danno Vascolare e Prospettive

L'ISSD promuove uno stato di flogosi sistemica di basso grado, sostenuto da livelli elevati e costanti nelle 24 ore di Interleuchina-6 (IL-6) e Proteina C-Reattiva (PCR). La convergenza di stress simpatico, infiammazione e insulino-resistenza causa disfunzione endoteliale e accelerazione dell'aterosclerosi subclinica. Poiché l'ISSD mostra una ridotta risposta alla CBT-I standard (–29% risposta), la fenotipizzazione risulta indispensabile per guidare terapie mirate all'asse dello stress e alla prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia

- Hong, S., Lee, D.-B., Yoon, D.-W., Yoo, S.-L., & Kim, J. (2025). The effect of sleep disruption on cardiometabolic health. *Life*, *15*(1), Article 60. https://doi.org/10.3390/life15010060
- Fernandez-Mendoza, J. (2026). Mechanisms linking insomnia and cardiometabolic disease risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *46*(3), e322880. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.125.322880

GRAZIE PER L’ATTENZIONE !