

25. Dicembre

Il controllo omeostatico della luce

*In principio non c'era nulla.
Dio disse: 'Sia la luce!' E la luce fu.
Non c'era ancora niente,
ma si vedeva molto meglio.*
Ellen DeGeneres



Sven Nykvist, direttore della fotografia svedese, indissolubilmente legato a Ingmar Bergman e ai suoi film, gran maestro della luce e delle ombre, ha scritto che la luce può essere *delicata, pericolosa, onirica, nuda, viva, morta, nebbiosa, chiara, calda, scura, viola, primaverile, cadente, dritta, sensuale, limitata, velenosa, calma e morbida* omettendo un aggettivo fondamentale per gli esseri viventi: omeostatica

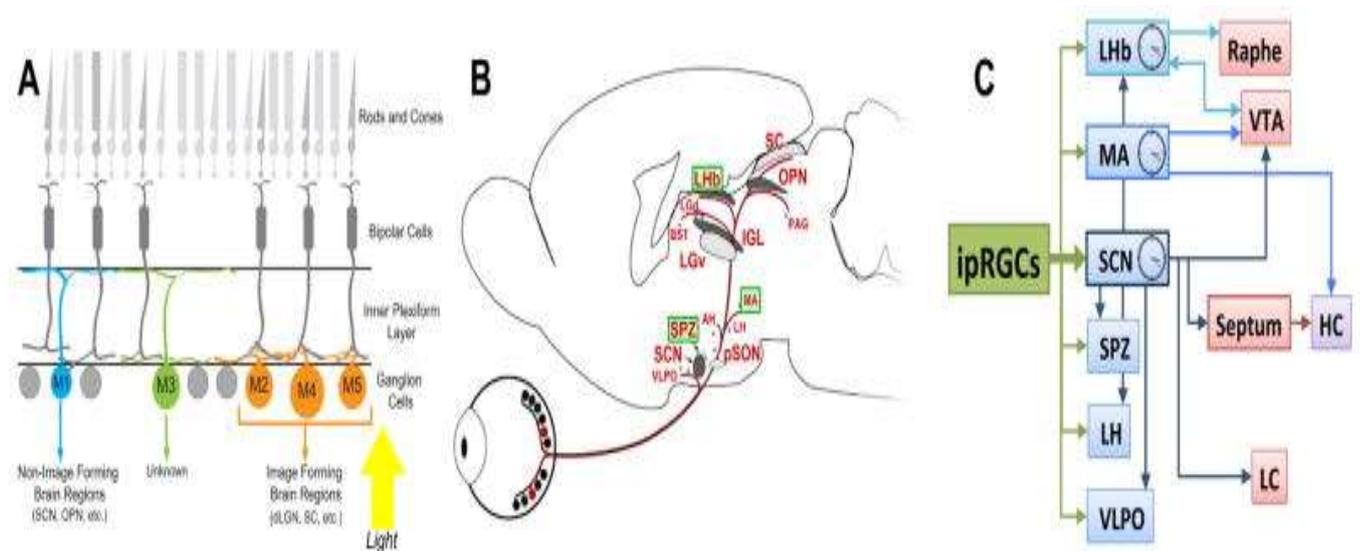
La luce è uno dei segnali ambientali più importanti sulla terra che influenza la salute, la sopravvivenza e il benessere degli animali influenzando la visione che forma le immagini e una serie di funzioni non legate alle immagini. L'esposizione a un *ciclo luce-buio* regolare (LD) ha effetti profondi sul *fotoentrainment circadiano*, sull'umore e sulla *cognizione*, oltre a mantenere l'omeostasi fisiologica attraverso la *regolazione del sonno*, del *metabolismo del glucosio*, della *temperatura corporea* e del dispendio energetico



LeGates TA et al. *Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. Nat Rev Neurosci. 2014 Jul;15(7):443-54.*

Nei mammiferi, la rilevazione della luce avviene prevalentemente nella retina e richiede i classici fotorecettori, bastoncelli e coni, e le più recentemente scoperte **cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili (ipRGC)** che esprimono il fotopigmento **melanopsina**

Circuiti retinici e cerebrali alla base degli effetti della luce sulle funzioni visive non legate alla formazione delle immagini.



A. Vista schematica della retina che mostra l'organizzazione di diverse popolazioni neuronali e le loro connessioni sinaptiche. I bastoncelli e i coni sono confinati allo strato dei fotorecettori. La luce rilevata dai bastoncelli e dai coni viene elaborata e segnalata alle cellule gangliari della retina (RGC) attraverso cellule orizzontali, amacrine e bipolari. Le **RGC** sono gli unici neuroni in uscita dalla retina al cervello. Un sottoinsieme di RGC (2-5% del numero totale di RGC) sono **RGC intrinsecamente fotosensibili (ipRGC)**. Esistono almeno 5 sottotipi di ipRGC (M1-M5) con diverse proprietà morfologiche ed elettrofisiologiche, che mostrano modelli di proiezione diffusi in tutto il cervello.

B. Le **ipRGC** si proiettano a numerose regioni del cervello, tra cui molte che hanno un ruolo nel guidare i comportamenti mediati dalla luce, tra cui il *fotoentrainment circadiano* e il sonno. Inoltre, le ipRGC innervano anche i nuclei coinvolti nella depressione e/o nell'ansia, come MA, LHb e SPZ (evidenziati in verde), indicando un possibile ruolo diretto della luce sull'umore.

C. Diversi target ipRGC (blu), tra cui SPZ, VLPO, LH e LHb, ricevono anche innervazione dall'SCN, sollevando la possibilità che oltre alla sua funzione di pacemaker, l'SCN possa anche fungere da canale per le informazioni luminose. È interessante notare che l'MA e l'LHb sono anche orologi periferici del cervello che ricevono innervazione retinica diretta. Le aree coinvolte nella regolazione dell'umore (VTA e rafe) e nella cognizione (LH) possono essere influenzate dalla luce tramite l'SCN o in parallelo tramite l'MA e l'LHb.

LHb: abenula laterale; MA: amigdala mediale; SCN: nucleo soprachiasmatico; SPZ: zona sottoparaventricolare; VLPO: area preottica ventrolaterale; VTA: area tegmentale ventrale; HC: ippocampo; LH: ipotalamo laterale; LC: locus coeruleus.

Tsai JW et al. Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in Opn4(-/-) mice. PLoS Biol. 2009 Jun 9;7(6):e1000125.

In particolare, **le ipRGC** integrano l'input sinaptico estrinseco dai fotorecettori canonici bastoncelli e coni con il loro sistema fotorecettivo intrinseco basato sulla melanopsina per trasmettere segnali luminosi ambientali per diverse funzioni non legate alle immagini

Lupi D et al. The acute light-induction of sleep is mediated by OPN4-based photoreception. Nat Neurosci. 2008 Sep;11(9):1068-73.

Sebbene si sia ipotizzato che la maggior parte di questi effetti mediati dalla luce richiedano il fototrasferimento **dell'orologio circadiano situato nel nucleo soprachiasmatico (SCN)**, prove sempre più numerose suggeriscono che la luce è anche in grado di influenzare direttamente la fisiologia e il comportamento degli animali attraverso percorsi indipendenti dai ritmi circadiani

Hattar S et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. Nature. 2003 Jul 3;424(6944):76-81.

Il controllo dinamico del **metabolismo del glucosio** in risposta alle sfide ambientali è fondamentale per la sopravvivenza degli animali. Studi epidemiologici indicano che condizioni di luce aberranti sono uno dei fattori di rischio più elevati per le malattie metaboliche, tra cui la resistenza all'insulina, l'intolleranza al glucosio, il diabete e l'obesità

Takahashi JS et al. Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. Nature. 1984 Mar 8-14;308(5955):186-8.

Una regolazione alterata del glucosio è stata osservata anche negli esseri umani e nei ratti con cecità congenita

Czeisler CA et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. N Engl J Med. 1995 Jan 5;332(1):6-11.

evidenziando l'importanza della rilevazione della luce nella retina nella regolazione del metabolismo del glucosio.

Si ritiene che il **disallineamento dell'esposizione alla luce con gli orologi circadiani innati** sia il percorso principale attraverso cui le condizioni di luce aberranti influenzano l'omeostasi del glucosio e dell'energia. Mentre la maggior parte degli studi ha evidenziato **il disallineamento circadiano come il principale colpevole alla base della disfunzione metabolica**, uno studio recente ha riportato che una breve esposizione alla luce (2 ore) compromette acutamente la tolleranza al glucosio inibendo la termogenesi nei topi

Zelinski EL et al. The trouble with circadian clock dysfunction: multiple deleterious effects on the brain and body. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Mar;40:80-101.

Nel complesso, il modo in cui la luce influenza la fisiologia metabolica in modo indipendente dal ritmo circadiano è poco studiato.

Il **sistema nervoso simpatico** è un importante canale di comunicazione tra il cervello e i tessuti periferici nel mantenimento dell'omeostasi dell'intero corpo di fronte a sfide esterne o interne

Provencio I et al. A novel human opsin in the inner retina. J Neurosci. 2000 Jan 15;20(2):600-5.

In particolare, il **sistema nervoso simpatico** lavora in cooperazione con il **sistema nervoso centrale** (SNC) per regolare l'omeostasi del glucosio nel sangue controllando la secrezione dell'ormone

pancreatico, la produzione di glucosio nel fegato e il suo assorbimento da parte dei tessuti periferici, inclusi i muscoli scheletrici e i tessuti adiposi.

Baver SB et al Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. Eur J Neurosci. 2008 Apr;27(7):1763-70.

Il **sistema nervoso simpatico** regola anche l'equilibrio energetico promuovendo la **termogenesi mediata dal tessuto adiposo bruno e innescando la lipolisi nel tessuto adiposo bianco (WAT)**

Berson DM et al. Morphology and mosaics of melanopsin-expressing retinal ganglion cell types in mice. J Comp Neurol. 2010 Jul 1;518(13):2405-22.

È noto che la luce attiva il sistema nervoso simpatico negli esseri umani e nei roditori in base alle registrazioni elettrofisiologiche

Warren EJ et al. Intrinsic light responses of retinal ganglion cells projecting to the circadian system. Eur J Neurosci. 2003 May;17(9):1727-35.

Studi limitati hanno anche riportato che la luce può modulare direttamente le funzioni degli organi/tessuti periferici, tra cui la proliferazione delle cellule staminali del follicolo pilifero e la termogenesi mediata dal tessuto adiposo bruno, tramite il sistema nervoso simpatico. Non è ancora chiaro se la luce influenzi il metabolismo del glucosio e dei lipidi tramite il sistema nervoso simpatico in modo indipendente dai ritmi circadiani.

Tara A LeGates, Diego Fernandez e Samer Hattar del *Department of Physiology della Johns Hopkins University,*



nel report

LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S.

Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect.

Nat Rev Neurosci. 2014 Jul;15(7):443-54.

Hanno analizzato l'influenza indiretta e diretta della luce sull'umore e sull'apprendimento e proposto un modello di come la luce, l'orologio circadiano e il sonno interagiscono per influenzare l'umore e le funzioni cognitive.

E' stato utilizzato l'allevamento al buio nei topi per studiare come la luce influenzi l'omeostasi del glucosio e dei lipidi indipendentemente dalle interruzioni nei ritmi circadiani.

Dimostrando che **6-8 settimane di allevamento al buio dalla nascita** causano gravi difetti nel **metabolismo del glucosio e dei lipidi**, tra cui una **maggiore secrezione di insulina, un rilascio di**

glucagone depresso, una gluconeogenesi epatica compromessa e una lipolisi ridotta, tutti coerenti con un'attività simpatica attenuata.

Le risposte simpatiche all'esposizione al freddo sono attenuate negli animali allevati al buio.

I difetti metabolici negli animali allevati al buio sono esacerbati con l'età, con topi più anziani (>6 mesi) che mostrano una pronunciata intolleranza al glucosio, resistenza all'insulina e un aumento del peso corporeo e della massa grassa, che sono stati parzialmente migliorati dall'esposizione a 5 settimane di un normale ciclo LD.

Insieme, questi risultati suggeriscono che la luce esercita effetti a lungo termine sul metabolismo del glucosio e dei lipidi tramite il sistema nervoso simpatico in modo indipendente dai ritmi circadiani.

Punti salienti , considerazioni e riflessioni

Utilizzando topi allevati al buio che mantengono intatti ritmi circadiani endogeni, i nostri studi rivelano un percorso non canonico attraverso il quale le condizioni di luce/oscurità influenzano il metabolismo.

La privazione della luce a lungo termine dalla nascita, nel contesto di ritmi circadiani indisturbati, determina una risposta simpatica attenuata e difetti metabolici nei topi, specialmente nei maschi.

Nei topi allevati al buio, le funzioni metaboliche specifiche dei tessuti regolate dal sistema nervoso simpatico, in particolare la secrezione dell'ormone pancreatico, la gluconeogenesi epatica e la lipolisi del WAT, erano compromesse entro 6-8 settimane.

I fenotipi correlati al metabolismo complessivo dell'intero corpo, tra cui la resistenza all'insulina, la tolleranza al glucosio e l'aumento del peso corporeo, sono emersi più tardi con l'età. In particolare, i difetti metabolici sono stati parzialmente mitigati esponendo gli animali a un regolare ciclo LD di 12:12 ore per 5 settimane, il che suggerisce che la luce, di per sé, è in grado di invertire relativamente rapidamente la disfunzione metabolica provocata dall'allevamento al buio a lungo termine.

Nel complesso, i risultati indicano che la modulazione a lungo termine mediata dalla luce del sistema nervoso simpatico è essenziale per la funzione metabolica nei topi e che l'esposizione regolare alla luce può invertire parzialmente i deficit provocati dalla privazione cronica della luce, rivelando la plasticità degli effetti mediati dalla luce negli animali adulti.

Inoltre forniscono informazioni sui meccanismi indipendenti dal ritmo circadiano mediante i quali la modulazione della luce influenza la fisiologia dell'intero corpo.

Una comprensione completa di tutti i meccanismi neurali mediante i quali la luce influenza la fisiologia metabolica è fondamentale per informare le strategie per il trattamento di disturbi come il diabete di tipo 2 e l'obesità che sono collegati a condizioni di luce/oscurità aberranti.

un importante passo avanti per i pazienti con apnea notturna ostruttiva.

La FDA approva il primo farmaco per l'apnea notturna ostruttiva

Il 20 dicembre 2024 la Food and Drug Administration statunitense ha approvato **Zepbound** (tirzepatide) per il trattamento **dell'apnea notturna ostruttiva (OSA)** da moderata a grave negli adulti obesi, da utilizzare in combinazione con una dieta ipocalorica e una maggiore attività fisica.

L'OSA si verifica quando le vie aeree superiori di una persona si bloccano, causando pause nella respirazione durante il sonno. Sebbene **l'OSA** possa colpire chiunque, è più comune nelle persone in sovrappeso o obese. Zepbound agisce attivando i recettori degli ormoni secreti dall'intestino (peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP)) per ridurre l'appetito e l'assunzione di cibo. Riducendo il peso corporeo, gli studi dimostrano che **Zepbound** migliora anche **l'OSA**.

L'approvazione di Zepbound per **l'OSA** da moderata a grave negli adulti con obesità si basa su due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo su 469 adulti senza diabete di tipo 2.

Uno studio ha arruolato partecipanti che utilizzavano la pressione positiva delle vie aeree (PAP), lo standard di cura per **l'OSA** da moderata a grave, e uno studio ha arruolato partecipanti che non erano in grado o non volevano utilizzare la PAP.

In entrambi gli studi, i partecipanti hanno ricevuto in modo casuale 10 o 15 milligrammi di **Zepbound** o placebo una volta alla settimana per 52 settimane. La misura primaria dell'efficacia era la variazione rispetto al basale **nell'indice di apnea-ipopnea (AHI), una misurazione di quante volte una persona smette di respirare (apnea) o respira superficialmente (ipopnea) all'ora durante il sonno, alla settimana 52.**

Dopo **52 settimane** di trattamento in entrambi gli studi, i partecipanti che hanno ricevuto **Zepbound** hanno sperimentato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente significativa degli eventi di apnea o ipopnea misurati dall'AHI rispetto al placebo, e una percentuale maggiore di partecipanti trattati con **Zepbound** ha raggiunto la remissione o **l'OSA** lieve con risoluzione dei sintomi rispetto al placebo.

I partecipanti trattati con **Zepbound** hanno avuto una significativa diminuzione del peso corporeo rispetto al placebo alla settimana 52. Il miglioramento dell'AHI nei partecipanti con OSA è probabilmente correlato alla riduzione del peso corporeo con **Zepbound**.

Zepbound può causare effetti collaterali quali nausea, diarrea, vomito, stitichezza, disturbi e dolori addominali (allo stomaco), reazioni nel sito di iniezione, affaticamento, reazioni di ipersensibilità (allergiche) (in genere febbre ed eruzione cutanea), eruttazione, perdita di capelli e malattia da reflusso gastroesofageo.

Zepbound causa tumori delle cellule C della tiroide nei ratti. Non è noto se **Zepbound** causi tali tumori, incluso il carcinoma midollare della tiroide, negli esseri umani. **Zepbound non deve essere usato in pazienti con una storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o in pazienti con sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2.**

Zepbound non deve essere usato in pazienti con una storia di grave reazione allergica al tirzepatide (il suo principio attivo) o a uno qualsiasi degli altri suoi ingredienti. I pazienti devono interrompere immediatamente Zepbound e cercare assistenza medica se si sospetta una grave reazione allergica.

Zepbound contiene anche avvertenze per infiammazione del pancreas (pancreatite), problemi alla cistifellea, ipoglicemia (glicemia troppo bassa), danno renale acuto, retinopatia diabetica (danno alla retina dell'occhio) in pazienti con diabete mellito di tipo 2, comportamento o pensieri suicidi e aspirazione polmonare durante anestesia generale o sedazione profonda. I pazienti devono discutere con il proprio medico curante se presentano sintomi di pancreatite o calcoli biliari. Se Zepbound viene utilizzato con insulina o un farmaco che causa secrezione di insulina, i pazienti devono parlare con il proprio medico curante circa la possibilità di ridurre la dose di questi altri farmaci per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti con malattie renali, retinopatia diabetica e depressione o comportamenti o pensieri suicidi. I pazienti che assumono Zepbound devono informare gli operatori sanitari di eventuali interventi chirurgici o procedure pianificate.

Zepbound ha ricevuto le designazioni Fast Track , Priority Review e Breakthrough Therapy per questa indicazione.