

# **RUOLO DELL'IPERTONO SIMPATICO NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA E NELLE PATOLOGIE DISMETABOLICHE**

*G. Mancia, R. Dell'Oro, F. Quarti-Trevano, G. Grassi*

**Clinica Medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca,  
Ospedale San Gerardo, Monza, Milano.  
Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione e  
Centro Auxologico Italiano, Milano.**

## **Insulino-resistenza, attivazione adrenergica e ipertensione arteriosa**

Un gran numero di dati clinico-epidemiologici e sperimentali sottolinea l'importanza dell'ipertono adrenergico nel determinare il quadro dismetabolico del paziente iperteso, caratterizzato assai spesso da uno stato di insulino-resistenza e da un profilo dismetabolico. È stato da tempo osservato che circa il 40% dei pazienti che svilupperanno negli anni uno stato ipertensivo presenta una tachicardia a riposo con aumento dei livelli circolanti di catecolamine strettamente correlato all'incremento dei trigliceridi plasmatici, alla riduzione della frazione HDL del colesterolo plasmatico totale e al quadro di iperinsulinemia e relativa insulino-resistenza. Si ritiene che circa il 40% dei pazienti ipertesi non obesi presentino insulino-resistenza ed iperinsulinemia che risulterebbe:

- 1) tanto precoce da manifestarsi in figli di genitori ipertesi diversi anni prima dello sviluppo dello stato ipertensivo;
- 2) specifica per l'ipertensione essenziale e assente nelle forme di ipertensione secondaria;
- 3) rilevante sotto il profilo clinico, tanto da essere coinvolta nella patogenesi dello stato ipertensivo e nello sviluppo delle più importanti complicanze d'organo <sup>1</sup>.

È stato accertato che nello stato ipertensivo uno dei primi distretti ad essere caratterizzato da insulino-resistenza è il muscolo scheletrico. L'alterazione di tipo genetico coinvolgerebbe anche la composizione strutturale del muscolo scheletrico come descritto nel paragrafo successivo. Una volta instauratasi, l'insulino-resistenza si è dimostrata in grado di esercitare una serie di effetti cardiovascolari pro-ipertensivi:

- 1) promuovendo la ritenzione di sodio a livello renale;
- 2) favorendo lo sviluppo di una disfunzione endoteliale;

- 3) esercitando effetti pro-ipertrofici a livello della parete vascolare;
- 4) determinando un potenziamento della scarica nervosa adrenergica a partenza dal sistema nervoso simpatico centrale.

Gli effetti pro-ipertensivi appena accennati, in condizioni fisiologiche sono bilanciate dalla proprietà di vasodilatazione diretta esercitata dall'insulina, in modo tale che i valori pressori sistemici rimangano invariati nell'ambito della normalità. È probabile che solo in presenza di un'alterazione genetica del processo che codifica tale vasodilatazione insulino-mediata, caratteristica dei pazienti ipertesi e dei pazienti obesi, prevalgano gli effetti pro-ipertensivi dell'insulina, venendo meno la capacità di vasodilatazione <sup>2</sup>.

### **Insulino-resistenza, ipertono adrenergico e obesità**

L'insulino-resistenza è una condizione che caratterizza anche il soggetto obeso, associandosi spesso ad alterazioni del sistema nervoso adrenergico <sup>3</sup>. È noto che il sistema nervoso simpatico, attraverso molteplici meccanismi, interviene nella regolazione della termogenesi. Associate alla condizione di obesità sono state descritte sia un'alterazione del sistema di termoregolazione <sup>2</sup> sia un'alterazione della funzione adrenergica in risposta all'introito calorico. Le prime conferme che il sovrappeso e l'obesità sono caratterizzati da ipertono simpatico risalgono a 10 anni fa: esse derivano dall'evidenza indiretta che la secrezione urinaria del neurotrasmettitore adrenergico, la noradrenalina, è significativamente maggiore nei soggetti obesi rispetto ai normopeso e che tale incremento correla con il grado di severità del sovrappeso. Alcuni studi effettuati valutando i livelli plasmatici di noradrenalina confermano che il tono adrenergico è aumentato negli individui obesi <sup>5</sup>. Tuttavia, i risultati disponibili non sono univoci; infatti, in alcuni studi i valori urinari e/o plasmatici di noradrenalina sono risultati sovrapponibili in soggetti obesi e magri <sup>6</sup>. Una spiegazione può risiedere nel fatto che il dosaggio della noradrenalina plasmatica e urinaria non costituiscono un marker così sensibile dell'attività adrenergica, a differenza della metodica microneurografica, che permette di quantificare nell'uomo l'effettiva scarica simpatica. Applicando tale tecnica ai soggetti obesi, si è evidenziata una correlazione diretta tra i valori di indice di massa corporea (IMC) e grado di attivazione simpatica <sup>7</sup>. Un'ulteriore metodica consiste nell'impiego della tecnica di infusione di noradrenalina marcata con radioisotopi, in grado di quantificare direttamente la quota del neurotrasmettitore secreta dalle terminazioni adrenergiche, separandola da quella che deriva dal processo di clearance tissutale <sup>8</sup>. Impiegando questa tecnica si è messa in evidenza la presenza di una variabilità distrettuale di attivazione adrenergica, osservando che, anche nel soggetto obeso, l'ipertono simpatico è particolarmente manifesto a livello dei distretti renali e muscolare, mentre risulta nei limiti della norma nel distretto cardiaco e cutaneo <sup>9</sup>. Vaz e coll. hanno dimostrato una relazione lineare tra secrezione di neurotrasmettitore a livello del circolo renale e IMC <sup>10</sup>.

Diverse sono le ipotesi avanzate nel corso degli anni per spiegare i meccanismi responsabili dell'ipertono simpatico nell'obesità. Fattori centrali, nervosi riflessi (disfunzione chemocettiva e/o barocettiva riflessa), metabolici (iperleptinemia, iperinsulinemia) e umorali risultano potenzialmente responsa-

bili dell'attivazione adrenergica. Una compromissione del controllo vagale della frequenza cardiaca e del controllo simpatico del circolo, esercitato dai barocettori arteriosi, è stato descritto nell'obesità<sup>7</sup>. Altri dati suggeriscono che l'ipertono simpatico sia legato a una disfunzione del controllo dell'attività simpatica da parte dei chemocettori arteriosi. Alcuni studi hanno infatti evidenziato come i pazienti che durante il sonno presentano periodi prolungati di apnea siano quelli che presentano un maggior grado di attivazione simpatica<sup>11</sup>. È noto, inoltre, che i pazienti affetti da sindrome delle apnee notturne subiscono i principali effetti negativi dell'attivazione adrenergica, poiché esposti a un maggior rischio di morte improvvisa nel periodo notturno per sviluppo di aritmie maligne<sup>12</sup>.

Nel corso degli ultimi anni è stato attribuito un ruolo centrale allo stato di insulino-resistenza (e all'iperinsulinemia relativa), che non solo partecipa alla regolazione della termogenesi e del peso corporeo, ma esercita anche una serie di effetti cardiovascolari "pro-ipertensivi", promuovendo una ritenzione sodica a livello renale e determinando un potenziamento della scarica nervosa simpatica a partenza dal sistema nervoso centrale. Ciò è confermato dall'evidenza che la somministrazione acuta di insulina, effettuata mantenendo costanti i valori di glicemia (tecnica del clamp iperinsulinemico euglicemico), provoca, nel soggetto normopeso, uno spiccato incremento del traffico nervoso simpatico, determinando contemporaneamente vasodilatazione a livello del circolo muscolare e una lieve riduzione pressoria<sup>3</sup>. Effettuando la stessa procedura nel soggetto obeso si è osservata una maggiore attivazione adrenergica associata a una marcata attenuazione della risposta di vasodilatazione. È probabile che in presenza di un'alterazione genetica del processo di vasodilatazione insulino-mediato, che caratterizza i soggetti obesi, i meccanismi proipertensivi dell'insulina prevalgano e contribuiscano, insieme all'ipertono adrenergico, all'incremento dei valori pressori e allo sviluppo di ipertensione arteriosa. Le relazioni tra iperinsulinemia, insulino resistenza e sistema nervoso adrenergico non consentono ancora di chiarire se l'insulino-resistenza sia la causa responsabile dell'attivazione adrenergica o piuttosto ne sia la conseguenza<sup>3</sup>. Alcuni studi longitudinali, infatti, hanno dimostrato come soggetti magri con familiarità positiva per obesità presentino un incremento dei livelli di noradrenalina plasmatici ancor prima rispetto alla comparsa di insulino-resistenza, suggerendo che l'attivazione simpatica possa precedere e contribuire alla comparsa delle alterazioni metaboliche<sup>13</sup>.

Diverse ipotesi possono essere avanzate per spiegare il ruolo dell'attivazione simpatica nello sviluppo di insulino-resistenza. In primo luogo, è stata dimostrata la presenza di alterazioni strutturali del muscolo scheletrico, con una predominanza di fibre muscolari bianche di tipo IIB, più resistenti all'azione dell'insulina, rispetto a quelle rosse di tipo IA e IIA<sup>1</sup>. Altri meccanismi patogenetici possono contribuire allo sviluppo di insulino-resistenza, come le alterazioni vascolari collegate a un'attivazione beta adrenergica e aumento del tono vasoconstrictore. È da sottolineare come le relazioni descritte tra sistema nervoso simpatico e insulino-resistenza caratterizzano soprattutto la razza bianca e non sono proprie solo dell'obesità, ma sono state descritte anche in altre patologie.

Un altro fattore coinvolto nella relazione tra ipertono adrenergico e obesità è la leptina. Studi condotti sull'animale da esperimento hanno dimostrato

che l'iperleptinemia acuta induce simpatocccitazione e incremento della risposta natriuretica <sup>14</sup>. Non esistono al momento chiare evidenze sulla relazione tra iperleptinemia cronica e insulino-resistenza <sup>14</sup>.

Da ultimo, nel paziente obeso è stata descritta una relazione tra asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sistema nervoso simpatico. Una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente iperproduzione dell'ormone corticotropo, è stata documentata nel soggetto obeso. Il blocco di tale asse, indotto dalla somministrazione di desametasone, provoca simpatoinibizione, che risulta trascurabile nel soggetto normopeso e marcata in quello obeso, suggerendo un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nell'obesità <sup>15</sup>. In conclusione, è possibile affermare che gli eventi sfavorevoli dell'ipertono adrenergico sul profilo metabolico e cardiovascolare contribuiscono all'insorgenza e all'evoluzione di diversi quadri patologici (scompenso cardiaco, aritmie, morte cardiaca improvvisa) e di alterazioni cardiovascolari anche in assenza di ipertensione arteriosa e ritenzione sodica. Nei soggetti obesi e ipertesi, inoltre, si è osservata un'attivazione simpatica più marcata rispetto a quella descritta quando le due condizioni patologiche si presentano singolarmente, suggerendo che l'attivazione simpatica partecipi allo sviluppo dell'ipertensione nel soggetto obeso. Infine, diversi studi hanno dimostrato come l'obesità e l'attivazione simpatica alterino la funzione endoteliale <sup>16</sup>.

### **Ipertono adrenergico e sindrome metabolica**

Numerosi studi suggeriscono che molte delle componenti della sindrome metabolica, e la sindrome stessa, si associano ad una spiccata attivazione del sistema nervoso simpatico. È questo il caso dell'obesità, caratterizzata da un incremento del numero di scariche simpatiche a livello del muscolo scheletrico, riscontrabile anche in assenza di elevati valori pressori e che risulta di entità maggiore se l'obesità è di tipo viscerale. Inoltre, un incremento delle scariche simpatiche a livello del muscolo scheletrico così come un aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina o dello spillover della noradrenalina dalle giunzioni neuroeffetttrici nel circolo, sono stati descritti nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale anche quando l'incremento pressorio era di entità lieve, con un ulteriore potenziamento nelle forme più severe o in caso di associazione con la condizione di sovrappeso. Infine, la sindrome metabolica si associa con altri indici di ipertono adrenergico, quali un aumento dei valori di frequenza cardiaca e di traffico nervoso simpatico. Il numero di scariche nervose simpatiche è maggiore in individui con sindrome metabolica (criteri ATP III) rispetto ai soggetti sani di controllo. L'attivazione simpatica risulta evidente indipendentemente dalla presenza di uno stato ipertensivo.

Non sono ancora noti i meccanismi responsabili dell'ipertono adrenergico osservato nella sindrome metabolica. Esistono tuttavia delle evidenze che suggeriscono che l'insulina sia il più potente fattore simpatostimolante, e che dunque l'iperinsulinemia secondaria allo stato di insulino-resistenza sia responsabile della disfunzione neurogena. D'altro canto, il sistema nervoso simpatico, può indurre insulino-resistenza in primo luogo attraverso i suoi effetti vascolari, cioè favorendo una vasocostrizione a livello del muscolo scheletrico che aumenterebbe la distanza che l'insulina deve percorrere per raggiungere la

membrana cellulare, ostacolando così l'entrata del glucosio nel compartimento cellulare. Le interazioni insulina-simpatico sono tuttavia complesse e legate da una relazione di feedback positivo tale da potenziarsi reciprocamente. Non è al momento possibile stabilire quale di queste due variabili vada incontro ad un'alterazione precoce. Alcuni Ricercatori del gruppo di Julius negli Stati Uniti sarebbero a favore dell'ipotesi di un'attivazione primitiva del sistema nervoso simpatico. Questa ipotesi è sostenuta anche da Masuo e coll, che hanno descritto come in un gruppo di soggetti la comparsa di ipertensione, in un periodo di follow-up pari a 10 anni, sia preceduta da un incremento dei livelli plasmatici di noradrenalina e solo più tardivamente dalla comparsa di iperinsulinemia<sup>13</sup>. Anche altri fattori possono partecipare alla genesi dell'ipertono adrenergico della sindrome metabolica. Tra questi la leptina suscita grande interesse, in quanto uno stato di iperleptinemia è stato descritto nell'obesità e si è rivelato in grado di indurre effetti simpatoeccitatori. Un altro fattore non trascurabile è l'endotelio, poiché una sua disfunzione, descritta nella sindrome metabolica, comporterebbe una riduzione della sintesi dell'ossido nitrico (NO), ad azione simpatoinibitoria, e una maggiore produzione di endotelina ad azione simpatoeccitatoria. La sindrome delle apnee notturne, di frequente riscontro nell'obesità, potrebbe svolgere un ruolo patogenetico importante legato agli effetti simpatoeccitatori indotti dallo stimolo ipossico sui chemocettori.

Indipendentemente dal meccanismo responsabile, l'ipertono adrenergico che caratterizza la sindrome metabolica, contribuisce agli effetti deleteri della patologia sul sistema cardiovascolare. Infatti, un'aumentata attivazione simpatica provoca:

- 1) effetti sfavorevoli sul metabolismo cardiaco, promuovendo l'iperplasia e l'ipertrofia delle cellule indipendentemente dai valori pressori;
- 2) un effetto pro-aritmogeno, che aumenta il rischio di morte improvvisa;
- 3) un incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica indotto sia dalla vasocostrizione sia dall'ispessimento delle pareti arteriolari;
- 4) una "down-regulation" dei recettori  $\alpha$  adrenergici, con conseguente comparsa o peggioramento dell'incremento ponderale. L'associazione tra sindrome metabolica e ipertono del sistema nervoso simpatico suggerisce che l'impiego di farmaci simpatoinibitori potrebbe rivelarsi un tipo di intervento terapeutico dotato di una certa efficacia<sup>17,18</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Reaven JM, Lithell H, Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-381
- 2) *Egan B, Grene E, Goodfriend T.* Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14:116S-125S
- 3) *Sherrer U, Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. *Circulation* 1997; 96:4104-4113
- 4) *Lowell BB, Spiegelman BM.* Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000; 404:652-660
- 5) *Troisi RJ, Weis ST, Parker DR et al.* Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17:669-677

- 6) *Young JB, MacDonald IA.* Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:959-967
- 7) *Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al.* Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25:560-563
- 8) *Grassi G, Esler MD.* How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17:719-734
- 9) *Grassi G, Colombo M, Seravalle G, et al.* Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31:64-67
- 10) *Vaz M, Jennings G, Turner A et al.* Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96:3423-3429
- 11) *Narkiewicz K, van De Borne PJ, Cooley RL et al.* Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:772-776
- 12) *Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO et al.* Overweight and sudden death. *Arch Intern Med* 1987; 147:1725-1728
- 13) *Masuo K, Mikami H, Ogihara T et al.* Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, non obese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10:77-83
- 14) *Grassi G.* Leptin, sympathetic nervous system and baroreflex function. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:236-240
- 15) *Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al.* Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity. *Hypertension* 2001; 38:1316-1320
- 16) *Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR et al.* Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1523-1528
- 17) *Lakka HM, Laaksonen, Lakka TA et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2713
- 18) *Malik S, Wong ND, Franklin SS et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-1250