

Arterial remodeling and hypertensive damage

Citation for published version (APA):

van Varik, B. J. (2018). *Arterial remodeling and hypertensive damage: Clinical studies in patients with essential hypertension*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20181114bv>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181114bv](https://doi.org/10.26481/dis.20181114bv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



Introduction

Hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular disease and mortality, and is one of the leading causes of end-stage renal failure requiring dialysis. Since worldwide approximately one in three to four individuals have hypertension, the disorder is considered to be a major public health problem. Although extensive research on essential hypertension has identified several major pathophysiological mechanisms, our understanding of the exact etiology of essential hypertension remains incomplete, especially with regard to the earlier phases of hypertension. In this thesis we therefore aimed to evaluate several questions regarding essential hypertension focusing on one of its major pathophysiological mechanisms: arterial remodeling and its renal and systemic consequences. Arterial remodeling is the term for alterations in structure and function of arteries and involves changes in vessel or lumen diameter, rarefaction, hypertrophy of the intimal or medial layers, altered ratio between collagen and elastin, as well as endothelial dysfunction, altered vasodilatory response, and vascular tone. Generally, the process of arterial remodeling is thought to be a complex and actively regulated adaptation to changing arterial hemodynamics, however, there is also increasing evidence that arterial remodeling may be a cause of hemodynamic change and possibly contributes to the development of essential hypertension. To gain insight in whether or not this is indeed the case, the longitudinal study of arterial remodeling and hemodynamics as well as the underlying mechanisms in association with the etiology of essential hypertension remains an important area of research.

Arterial remodeling in essential hypertension

First, we summarized in Chapter 2 some of the major pathophysiological and biological mechanisms underlying arterial remodeling such as hypertrophy of the arterial media by proliferation and differentiation of vascular smooth muscle cells, disturbances in the balance between elastin- and collagen fibers, and extracellular matrix calcification due to impaired regulation of soft-tissue calcification. We described how monogenetic diseases like Pseudoxanthoma Elasticum, Keutel-syndrome, and Marfan's disease cause specific alterations to these key regulators of arterial remodeling, in order to evaluate the extent of these mechanisms in arterial remodeling in other cardiovascular diseases, including essential hypertension. We also reviewed the hemodynamic consequences of arterial remodeling and the hypothesis of the detrimental effects of increased blood pressure pulsatility associated with increased arterial stiffness.

Next, we evaluated in Chapter 3 how remodeling of the carotid artery changes over time, comparing hypertensive patients to normotensive participants from a single primary care facility. We found that in hypertensive patients carotid remodeling is outward hypertrophic and did not change significantly over time, despite that

blood pressure declined over time. Furthermore, remodeling was maladaptive in hypertensives, although over time circumferential wall tension (CWT) and stress (CWS) fell, possibly as a result from blood pressure treatment. These results suggest that once hypertension is established, the structural changes to the carotid artery are not readily reversed. In contrast to the findings in hypertensives, normotensives had significant carotid enlargement and increased wall thickness over time, although blood pressure did not change. Circumferential wall tension also rose significantly. Nevertheless since CWS did not change significantly over time and even tended to decrease over time, this carotid remodeling could still be termed adaptive. These findings indicate that hypertrophic outward carotid remodeling possibly precedes the development of hypertension. We also evaluated which factors predict longitudinal arterial remodeling and found that male sex, age, smoking (pack years), and pulse pressure were predictors of maladaptive carotid remodeling. Finally we found that use of angiotensin-receptor blockers but not general use of antihypertensive drugs was associated with longitudinal decline in CWS.

Arterial remodeling and the kidneys

In this thesis we also evaluated the interrelationship between arterial remodeling, hemodynamics and the kidneys. The kidneys play an important role in the etiology of essential hypertension and cardiovascular disease. They are the primary regulator of volume and salt homeostasis and are central to the regulation of the renin-angiotensin system; one of the most important systems in the regulation of blood pressure. It is therefore not surprising that impairments in any of these renal regulatory systems can lead to a rise in blood pressure. On the other hand, the kidney is itself vulnerable to damaging effects of high blood pressure as can be observed in the development of renal organ damage in patients with hypertension. It has been proposed that arterial remodeling may be one of the linking mechanisms between the development of hypertension and cardiovascular disease on one hand, and impaired kidney function or damage on the other. As described in Chapter 2, end-stage renal disease (ESRD) and advanced chronic kidney disease (CKD) are characterized by markedly elevated cardiovascular risk as well as significantly increased arterial stiffness and patients often display extensive arterial calcification. This accelerated arterial remodeling in ESRD has been attributed to the detrimental effects caused by renal failure such as an impaired homeostasis of calcium and phosphate, uremia, high levels of inflammation, and oxidative stress. However, although in earlier phases of chronic kidney disease these mechanisms play a less important role, mild to moderate CKD is still associated with elevated arterial stiffness. However, it is less clear whether arterial stiffness is associated with accelerated decline in kidney function over time since there have been relatively few longitudinal studies investigating this question in a population without established kidney disease. Therefore, in Chapter 4 we prospectively assessed the

association between arterial stiffness (measured as the carotid-femoral Pulse Wave Velocity [PWV]) and change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) over time in patients from a single primary care facility without overt kidney disease but with cardiovascular risk factors including hypertension. We showed that PWV and age were independently predictive of annual decline of eGFR over time. Moreover we showed that this association was amplified in patients aged 62 years or older. On the other hand, change in eGFR was not associated with changing PWV. These results support the hypothesis that elevated blood pressure pulsatility, which results from arterial stiffening, leads to renal damage, possibly by disturbances in renal autoregulation or impaired intrarenal hemodynamics.

Renal and systemic hemodynamics in the etiology of essential hypertension

We aimed to further investigate the role of the renal hemodynamics in the etiology of essential hypertension in relation to systemic hemodynamics or arterial remodeling. Decades of extensive research have shown that in established hypertension, renal hemodynamics are characterized by a reduction in renal blood flow (RBF), increase in filtration fraction (FF) and elevated renal vascular resistance (RVR), whereas alterations in systemic hemodynamics involve elevated peripheral vascular resistance, normal or slightly decreased cardiac output, and increased arterial stiffness. However, it is not clear which of these processes are responsible for the initiation and later development of essential hypertension. Therefore the primary objective was to evaluate whether there are distinct changes in patients who were still in an early phase of hypertension (i.e. prehypertension or borderline hypertension) compared to either patients with established hypertension or normotensive individuals.

In Chapter 5 we first summarized the available literature on the systemic and renal hemodynamic characteristics in both established essential hypertension as well as in borderline hypertension and prehypertension. Generally, borderline hypertension is characterized by increased peripheral vascular resistance that can occasionally be accompanied by an elevated heart rate and/or cardiac index (i.e. hyperkinetic heart). With regard to renal hemodynamics there seems to be an age-related decline in renal perfusion, but this is proportionate to declining systemic flow suggesting that there's no preferential vasoconstriction in the renal vasculature. Less is known about prehypertension, however, the limited studies available show with regard to systemic hemodynamics elevated peripheral vascular resistance, increased arterial stiffness but unchanged cardiac index. Data on renal hemodynamics in prehypertension in relation to cardiac output was unfortunately scarce. Therefore, in Chapter 6 we studied in an age and sex-matched cohort of 20 normotensive, 20 prehypertensive and 20 hypertensive young males, what differences exist with regard to systemic and renal hemodynamics. We measured glomerular filtration rate (GFR), renal vascular resistance (RVR), and

renal plasma flow (RPF) and related these measures of renal hemodynamics to markers of systemic hemodynamics such as cardiac index (CI), total peripheral resistance (TPR), plasma volume (PV), and stroke-volume to pulse pressure ratio (SV/PP) which is a marker of general vascular stiffness. Also, we measured the hormones noradrenalin, aldosterone, and active plasma renin. We mainly found that with regard to systemic hemodynamics, prehypertension seemed to take an intermediate position between normotension and established hypertension: declining trend in cardiac index, rising peripheral resistance, and rising trend in arterial stiffness. Plasma volume, however, was significantly lower in prehypertensives and hypertensives. Glomerular filtration rate had a decreasing trend across groups, whereas renal vascular resistance rose, although these findings were most pronounced in established hypertension. Remarkably, renal plasma flow was significantly increased in prehypertensives in comparison to both normotensives and hypertensives while filtration fraction and renal fraction were comparable across all groups. These findings possibly suggest renal hyperperfusion in prehypertension, despite increase in renal resistance and may reflect some kind of autoregulatory mechanism to maintain intraglomerular pressure. One can conclude from Chapters 5 and 6 that the hemodynamic changes found in established essential hypertension can already be observed in a phase in which blood pressure has not yet risen to a hypertensive level. Elevated peripheral vascular resistance and increased arterial stiffness are hallmarks of active arterial remodeling, a process that may be driven by factors other than elevated blood pressure. Similarly, the kidneys in the prehypertensive individual display elevated vascular resistance but not out of proportion to systemic changes in vascular resistance while intrarenal perfusion is increased, possibly as a, yet unknown, adaptive mechanism.

Main findings in this thesis

In this thesis we assessed different questions regarding arterial remodeling and systemic and renal hemodynamic aspects in patients with both early and advanced stages of essential hypertension. Our main findings in this thesis were:

- There are multiple complex and interdependent pathophysiological mechanisms involved in (hypertensive) arterial remodeling. Studying monogenetic diseases associated with specific vascular phenotypes can help in our understanding of these mechanisms.
- Essential hypertension is associated with outward hypertrophic, maladaptive carotid remodeling that, once established, remains relatively constant over time.
- Lowering blood pressure seem to reduce circumferential wall stress longitudinally, but not structural carotid remodeling in hypertensives.
- In normotensives carotid remodeling occurs even before overt hypertension is

established.

- Carotid-femoral Pulse Wave Velocity is independently associated with accelerated age-related decline of estimated glomerular filtration rate, especially in individuals aged 62 years or older.
- Prehypertension is associated with increasing peripheral vascular resistance, elevated arterial stiffness with no changes in cardiac output and no signs of an overactive sympathetic nervous system. Prehypertension seems to be an intermediate stage between normotension and hypertension in which arterial remodeling already commences before blood pressure reaches hypertensive levels.
- Renal hemodynamics in prehypertensives are characterized by hyperperfusion while renal vascular resistance rises, possibly reflecting an adaptive mechanism. There is no preferential vasoconstriction and glomerular filtration rate and filtration fraction remain relatively unchanged.

Nederlandstalige samenvatting



Introductie

Hoge bloeddruk (hypertensie) is één van de meest belangrijke risicofactoren voor (sterfte aan) hart- en vaatziekten en is daarnaast één van de belangrijkste oorzaken van nierfalen. Aangezien wereldwijd ongeveer één op de drie à vier personen hoge bloeddruk heeft, is het een aanzienlijk probleem voor de volksgezondheid. In de afgelopen tientallen jaren, heeft uitgebreid wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan van hypertensie onze kennis over deze aandoening aanzienlijk vergroot en zijn er meerdere biologische mechanismen gevonden die hierin een rol spelen. Desondanks is de exacte manier waarop hoge bloeddruk ontstaat nog steeds grotendeels onbekend. Vooral met betrekking tot de vroegere fases van hypertensie, waarin de bloeddruk nog niet in hoge mate is gestegen. Om een beter inzicht in het ontstaan van hoge bloeddruk te krijgen is het van belang om diverse afwijkingen ten opzichte van normaal te bestuderen in de verschillende fases van hoge bloeddruk. Daarom hebben wij in dit proefschrift onderzoek gedaan naar één van de belangrijkste mechanismen die een rol speelt in het ontstaan en in stand houden van hypertensie en daarnaast bijdraagt aan de schadelijke gevolgen van hoge bloeddruk: arteriële vaatwand remodellering.

Arteriële vaatwand remodellering bij essentiële hypertensie

Onder arteriële vaatwand remodellering worden de veranderingen in structuur en functie van de slagaders bedoeld zoals veranderingen in de diameter van het vat, dikte van de vaatwand, het aantal en soort cellen en eiwitten die in de vaatwand aanwezig zijn en de manier waarop het vat reageert op specifieke prikkels door te vernauwen (vasoconstrictie) of te verwijden (vasodilatatie). Deze veranderingen worden verondersteld een zorgvuldig gereguleerde reactie te zijn op veranderde omstandigheden in bloeddruk of bloeddoorstroming in de slagaders. Echter, er zijn ook steeds meer aanwijzingen dat arteriële vaatwand remodellering al optreedt voordat de bloeddruk of de bloeddoorstroming verandert en wellicht zelfs hiervoor verantwoordelijk is. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben wij enkele van de meest belangrijke mechanismen van arteriële vaatwand remodellering samengevat zoals verdikking (hypertrofie) van de vaatwand door toename van het aantal gladde spiercellen, een verstoorde verhouding tussen elastische en stugge vezels en verkalkingen in de vaatwand. Aan de hand van genetische aandoeningen die gekenmerkt worden door specifieke afwijkingen in verschillende regulatiemechanismen wordt de rol van deze mechanismen in ziekten zoals hoge bloeddruk verhelderd. Daarnaast worden de gevolgen van arteriële vaatwand remodellering op de hoogte en regulatie van bloeddruk beschreven in hoofdstuk 2. Omdat het niet geheel duidelijk was of er verschillen zijn in de manier waarop de vaatwand in de tijd verandert tussen patiënten met hoge bloeddruk enerzijds en mensen met een normale bloeddruk anderzijds,

hebben wij hier in **hoofdstuk 3** onderzoek naar gedaan. Wij hebben met echografisch onderzoek de halsslagaders van mensen met hoge bloeddruk (hypertensie) vergeleken met mensen met een normale bloeddruk. We vonden dat bij mensen met hypertensie de halsslagader groter (qua diameter) was en een dikkere vaatwand had dan die van mensen met normale bloeddruk. Daarbij stond er een hogere spanning op de vaatwand dan bij mensen met normale bloeddruk. Enkele jaren later bleken de veranderingen in de vaatwand nog steeds aanwezig, ondanks dat de bloeddruk beter was behandeld bij deze hypertensieve patiënten. De mechanische spanning op de vaatwand nam echter wel af. Opmerkelijk genoeg vonden we dat bij mensen met normale bloeddruk, zowel de dikte van de vaatwand als de diameter significant toenamen na enkele jaren, ondanks dat de bloeddruk niet steeg. Deze bevinding ondersteunt de hypothese dat arteriële vaatwand remodelering voorafgaat aan stijging van de bloeddruk. Verder vonden wij dat het mannelijke geslacht, hogere leeftijd, roken en bloeddruk (polsdruk) belangrijke voorspellers waren voor vaatwand remodelering en dat gebruik van specifieke bloeddrukmedicatie (angiotensinereceptorblokkers) de mechanische spanning op de vaatwand kan doen afnemen.

Arteriële vaatwand remodelering en de nieren

In dit proefschrift onderzochten we ook de wederzijdse relatie tussen arteriële vaatwand remodelering en de nieren. De nieren spelen een uitermate belangrijke rol in het ontstaan en voortbestaan van hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten. De nieren zijn een van de belangrijkste regelaars van de bloeddruk, doordat ze nauwkeurig de hoeveelheid vloeistof en zout in de bloedvaten beïnvloeden. Daarnaast regelt de nier de hoeveelheid van het eiwit renine dat er voor zorgt dat het belangrijkste regulatiesysteem van bloeddruk (het renine-angiotensine-aldosteron systeem, afgekort: RAAS) wordt aangestuurd. Het is dus niet verrassend dat een verstoring in een van deze mechanismen leidt tot hoge bloeddruk. Aan de andere kant is de nier zelf heel kwetsbaar voor de schadelijke effecten van hoge bloeddruk en verstoringen in haar bloeddorstrooming. Dit is goed te zien aan het feit dat veel mensen met hypertensie schade aan de nieren ontwikkelen en dat het hebben van hypertensie één van de belangrijkste risicofactoren is om eindstadium nierfalen te ontwikkelen. Arteriële vaatwand remodelering is verondersteld een belangrijke verbindende factor te zijn tussen hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten enerzijds en een verstoorde werking van de nieren anderzijds. Zoals in hoofdstuk 2 werd beschreven wordt vergevorderd nierfalen gekenmerkt door een aanzienlijk verhoogd risico op hart- en vaatziekten en is er vaak sprake van fors toegenomen vaatstijfheid. Daarnaast hebben patiënten met nierfalen vaak uitgebreide vaatwandverkalkingen. Deze uitingen van versnelde arteriële vaatwand remodelering kunnen echter worden toegeschreven aan de veranderingen die de falende nieren teweegbrengen zoals een verstoorde balans tussen calcium en fosfaat in het bloed, verhoogde concentraties van afvalproducten

zoals ureum en een hogere mate van ontsteking in het lichaam. Echter, zelfs in vroegere fases van nierfalen waarin deze mechanismen nauwelijks of hoogstens beperkt een rol spelen, is er al sprake van toegenomen vaatwandstijfheid. Het was echter onduidelijk of deze verhoogde vaatwandstijfheid op lange termijn ook leidt tot vermindering van de nierfunctie of schade aan de nieren. Dit hebben wij daarom in hoofdstuk 4 verder onderzocht. Wij vroegen ons af of verhoogde vaatwandstijfheid van de aorta (gemeten als polsgolfsnelheid; PWV) voorspellend was voor een snellere jaarlijkse afname van de nierfunctie dan verwacht op basis van leeftijd. We bestudeerden deze effecten over een periode van enkele jaren bij patiënten uit een huisartsenpraktijk die wel risicofactoren voor hart- en vaatziekten hadden (waaronder hypertensie), maar geen tekenen van schade aan de nieren bij aanvang van het onderzoek. We vonden inderdaad dat een toename van de polsgolfsnelheid en een hogere leeftijd onafhankelijke voorspellers waren voor een versnelde jaarlijkse achteruitgang van nierfunctie, terwijl nierfunctie zelf niet voorspellend was voor veranderingen in vaatwandstijfheid. Dit effect was het meest uitgesproken bij patiënten die ouder waren dan 62 jaar. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat arteriële vaatwand remodellering en de gevolgen hiervan kunnen leiden tot schade aan de nieren. Naar aanleiding van deze bevindingen vroegen wij ons af of de regulatie van de bloeddoodstroming in de nier mogelijk verstoord zou kunnen zijn.

Veranderingen in bloeddoodstroming in het ontstaan van hoge bloeddruk

We onderzochten vervolgens welke rol de bloeddoodstroming in de nieren speelt in het ontstaan van hoge bloeddruk en in welke relatie deze staat tot arteriële vaatwand remodellering en de bloeddoodstroming in de rest van het lichaam (systemische hemodynamiek). Eerder onderzoek bij patiënten met hoge bloeddruk heeft namelijk aangetoond dat de bloeddoodstroming in de nieren afneemt, de vaatweerstand van de nieren toeneemt en de filtratie fractie (dit is de hoeveelheid bloed die door de nieren stroomt en die gefilterd wordt door de nier) eveneens toeneemt. Hypertensie kenmerkt zich wat betreft de systemische hemodynamiek door een verhoogde perifere vaatweerstand, een toegenomen vaatstijfheid en een normaal (of licht verlaagd) hartminuutvolume. Het is echter niet geheel duidelijk welke van deze observaties verantwoordelijk zijn voor het ontstaan en in stand houden van hoge bloeddruk. Daarom was ons doel om mensen die zich nog in een vroege fase van hoge bloeddruk bevonden te vergelijken met enerzijds patiënten met gevorderde hypertensie en anderzijds gezonde vrijwilligers zonder hoge bloeddruk. In hoofdstuk 5 hebben wij allereerst de beschikbare literatuur samengevat over onderzoek verricht naar de systemische hemodynamiek en de hemodynamiek van de nieren bij zowel patiënten met hoge bloeddruk als patiënten met een voorstadium van hypertensie. Algemeen kenmerkt zich de vroege fase van hypertensie door een toegenomen

perifere vaatweerstand, soms vergezeld van een toegenomen hartfrequentie en/of hartminuutvolume. Met betrekking tot de bloeddorstrooming in de nieren lijkt er sprake van een leeftijd-gerelateerde afname in renale doorbloeding die vergelijkbaar is met afname van de bloeddorstrooming in de rest van het lichaam. Helaas vonden we maar weinig gegevens over deze waarden bij personen in een nog vroegere fase van het hypertensieve proces. Daarom vergeleken we in hoofdstuk 6 de bloeddorstrooming van 20 jonge mannen met normale bloeddruk met 20 jonge mannen met prehypertensie (een systolische bloeddruk tussen 130 – 139 mm Hg en diastolische bloeddruk tussen 80 en 89 mm Hg) en 20 jonge mannelijke patiënten met bestaande hoge bloeddruk. We vroegen ons af of er verschillen tussen de groepen waren in de doorbloeding van de nieren, de nierfunctie, de vaatweerstand, het hartminuutvolume, het plasmavolume en de vaatwandstijfheid. Daarnaast maten we de bloedconcentraties van de hormonen noradrenaline, aldosteron en de plasmarenine-activiteit. We vonden dat prehypertensie een intermediaire positie inneemt tussen normale bloeddruk en hypertensie. Er was sprake van een dalende trend in het hartminuutvolume en een stijgende trend in de perifere vaatweerstand en de vaatstijfheid. Wel hadden mensen met prehypertensie en hypertensie een lager plasmavolume dan mensen met normale bloeddruk. De nierfunctie liet een dalende trend zien bij prehypertensieve en hypertensieve personen, maar de renale vaatweerstand nam toe. Opmerkelijk genoeg was er bij prehypertensieve personen sprake van een toegenomen bloeddorstrooming van de nieren in vergelijking met de andere twee groepen. Hierbij was er geen verschil in filtratie fractie en renale fractie tussen de groepen. Uit de bevindingen van hoofdstuk 5 en 6 kunnen we concluderen dat de veranderingen die we observeerden bij patiënten met hypertensie al aanwezig zijn in een vroege fase waarin bloeddruk nog niet is gestegen. Een verhoogde perifere vaatweerstand en vaatstijfheid zijn kenmerkend voor arteriële vaatwand remodellering en zijn dus al aanwezig voordat bloeddruk stijgt. Dit suggereert dat dit proces wordt aangestuurd door andere factoren dan alleen hoge bloeddruk. Verder hebben de nieren bij prehypertensie weliswaar een toegenomen vaatweerstand, maar is de bloeddorstrooming juist toegenomen. Dit is mogelijk een compensatiemechanisme om de filtratie in stand te houden, echter de precieze werking ervan is nog onbekend.

Belangrijkste conclusies uit dit proefschrift

- Er zijn verschillende complexe en met elkaar samenhangende mechanismen betrokken bij arteriële vaatwand remodellering. Door genetische aandoeningen te bestuderen die specifieke afwijkingen in een van deze mechanismen veroorzaken kunnen wij beter begrijpen welke rol deze mechanismen spelen in aandoeningen zoals hoge bloeddruk.
- Essentiële hypertensie is geassocieerd met verdikking en uitzetting van de

halsslagaders, waarbij de wand onder relatief hoge mechanische spanning staat. Als deze afwijkingen eenmaal zijn gevormd herstellen ze ook niet meer in de loop van de tijd.

- Verlagen van bloeddruk lijkt de mechanische spanning van de vaatwand te verlagen, maar niet de structurele veranderingen aan de vaatwand.
- Bij mensen met een normale bloeddruk krijgen de halsslagaders na verloop van tijd een grotere diameter en een dikkere vaatwand, ondanks dat bloeddruk niet stijgt in diezelfde periode. Dit suggereert dat arteriële vaatwand remodelling al optreedt voordat bloeddruk stijgt en reflecteert mogelijk een verouderingsverschijnsel.
- Vaatwandstijfheid leidt tot een versnelling van de leeftijd-gerelateerde achteruitgang van de nierfunctie, vooral bij mensen ouder dan 62 jaar.
- Prehypertensie kenmerkt zich door verhoogde perifere vaatweerstand en arteriële vaatwandstijfheid maar niet door veranderingen in hartminuutvolume of tekenen van een hyperactief sympathisch zenuwstelsel. Prehypertensie lijkt een intermediaire fase te zijn tussen normale bloeddruk en hypertensie waarbij pathologische arteriële vaatwand remodelling al lijkt op te treden.
- De doorbloeding van de nieren is toegenomen bij prehypertensieven terwijl de vaatweerstand is toegenomen. Dit weerspiegelt mogelijk een compensatiemechanisme.