

Transient prehypertensive treatment : an additive option against hypertension

Citation for published version (APA):

Baumann, M. (2007). *Transient prehypertensive treatment : an additive option against hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Press Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20071031mb>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20071031mb](https://doi.org/10.26481/dis.20071031mb)

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

Hypertension is an important worldwide public-health challenge because of its high incidence and associated risks of cardiovascular and kidney disease. It has been identified as the leading risk factor for mortality, and is ranked third as a cause of reduced disability-adjusted life-years. Although antihypertensive therapy offers the potential to effectively reduce blood pressure and target organ damage the majority of hypertensives remains ineffectively treated. Therefore we must look for a feasible opportunity to improve the treatment regimen. An improved antihypertensive drug therapy offers one opportunity; a treatment which delays the onset of hypertension and the related target organ damage another.

This thesis describes transient prehypertensive treatment as a treatment strategy against hypertension and related target organ damage in the spontaneously hypertensive rat (SHR). The blood pressure lowering initiated by early treatment with the angiotensin II receptor type 1 blocker (ARB) losartan between weeks 4 to 8 of age is maintained for approximately 9 months. In adult rats the accumulation of deleterious hypertensive effects is reduced. Cardiac and renal damage are attenuated. No blood pressure lowering is apparent at higher age. However, the organ protective effects remain until 72 weeks of age which represents an advanced age for a SHR.

In contrast to the heart and kidneys, no major structural improvement is observed in blood vessels at advanced age. Mesenteric arteries demonstrate a hypertrophic remodelling despite early losartan treatment. However, functional alterations are apparent. The contraction of vascular SMC is stronger in old SHR after early losartan therapy. Secondly, the endothelium-mediated relaxation is improved after early losartan therapy as compared to placebo. This phenomenon is related to an intracellular change in distribution of eNOS in the endothelial cell.

Blood pressure independent effects seem to be involved in transient prehypertensive treatment in the SHR. One of these effects is the aging process. This process is accelerated in SHR, based on an enhanced cell-turnover. We demonstrated that this cell-turnover is not primarily related to blood pressure, but to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Furthermore, early RAAS-antagonism as performed by transient prehypertensive treatment decelerates the cell-turnover and the aging process. The reduction of the aging process attenuates target organ damage in the kidney. A potential reason for the sustained

deceleration of the aging process could be the resetting of the RAAS after transient prehypertensive treatment. We observed a reduction of angiotensin II sensitivity after the early treatment. We furthermore investigated why blood pressure remains lowered after transient prehypertensive treatment. Therefore, we investigated the renal medullary microcirculation, as it is a dominant factor in long-term blood pressure regulation. We demonstrated that renal medullary pericytes are increased in number and are able to contract vasa recta in SHR. Therefore they potentially influence blood pressure level. We showed that transient prehypertensive treatment leads to a reduction of the number of pericytes. Moreover, we proved that the reduction of pericyte number is initiated by apoptosis of pericytes. Therefore, we conclude that the sustained blood pressure lowering after prehypertensive treatment is based on the reduction of pericyte number with concomitant alterations in medullary blood flow.

The number of prehypertensive humans is comparable to the number of hypertensives. Therefore, it is socioeconomically not feasible to perform transient prehypertensive treatment in all prehypertensive subjects. This is in particular relevant as we do not know when to perform best this kind of treatment at all in humans.

We hypothesized that the physiological characteristics of the development of hypertension are comparable in SHR and humans. Therefore we investigated urinary nitric oxide (NO) bioavailability and sodium reabsorption in prehypertensives. We were able to demonstrate that only prehypertensives prior to the new-onset of hypertension had reduced NO bioavailability and sodium excretion. Therefore we conclude that, in the future, easy and cheap blood pressure and urine measurements could be used to determine which humans will soon develop hypertension and whether these people are to treat with the transient treatment strategy.

It remains the work for the future to establish transient prehypertensive treatment in humans and to validate potential predictors for the new-onset of hypertension. Beside these tasks we have to investigate whether ACE-inhibitors or renin-antagonists show the same or even better long-term effects as ARBs. Furthermore, the hypothesis has to be tested whether transient prehypertensive treatment is particularly working in subjects who in the near future will develop new-onset hypertension. This would imply that the development of hypertension is an active disease which can be actively treated.

Finally, answering the question of the thesis, transient prehypertensive treatment has the potential to become an alternative treatment strategy against hypertension.

SAMENVATTING

Hypertensie is door haar hoge incidentie alsmede wegens bijkomende risico's voor nierziekten en hart- en vaatziekten een belangrijk, wereldwijd probleem voor de volksgezondheid. Er is vastgesteld dat hypertensie de voornaamste risicofactor voor mortaliteit vormt en als derde op de ranglijst staat als oorzaak voor achteruitgang in levenskwaliteit. Hoewel antihypertensieve therapie de mogelijkheid biedt op doeltreffende wijze de bloeddruk terug te brengen en orgaanschade te beperken, wordt de meerderheid der hypertensieven ontoereikend behandeld. Daarom moeten wij uitkijken naar een haalbare gelegenheid de behandelkuur te verbeteren. Een verbeterde antihypertensieve geneesmiddeltherapie zou een mogelijkheid kunnen zijn. Een tweede mogelijkheid is medicamenteus het optreden van hypertensie en daarvan verwante orgaanschade te vertragen.

Dit proefschrift beschrijft een kortdurende prehypertensieve behandeling als een behandelstrategie tegen hypertensie en daaruit voortkomende orgaanschade in de spontaan hypertensieve rat (SHR). De bloeddrukdaling in gang gezet door een vroege behandeling met de angiotensine II receptor type 1 antagonist (ARB) losartan in de leeftijd van week 4 tot 8 wordt gedurende ongeveer 9 maanden gehandhaafd. In deze volwassen ratten wordt de opeenstapeling van schadelijke, hypertensieve effecten beperkt. Hart- en nierschade verminderen. Op hogere leeftijd wordt geen bloeddrukdaling meer gezien. De beschermende effecten op de organen blijven echter bestaan tot een leeftijd van 72 weken, hetgeen voor een SHR een gevorderde leeftijd betekent.

In tegenstelling tot het hart en de nieren wordt er geen grote structurele verbetering in de bloedvaten op gevorderde leeftijd waargenomen. Mesenteriale arteriën laten een hypertrofische remodelering zien ondanks de vroege behandeling met losartan. Er zijn echter duidelijk functieveranderingen. De samentrekking van de vasculaire gladde spier cellen (SMC) is sterker in oude SHR na vroege losartan-therapie. Ten tweede is de door het endothelium veroorzaakte ontspanning verbeterd na vroege losartan-therapie vergeleken met placebo. Dit verschijnsel hangt samen met een intracellulaire verandering in de verspreiding van eNOS in de endotheliale cel.

Bloeddrukafhankelijke effecten lijken betrokken bij kortdurende prehypertensieve behandeling in de SHR. Een van deze effecten is het verouderingsproces. Dit proces wordt

versneld in SHR, gebaseerd op een vergrote celturnover. We hebben aangetoond dat deze celturnover niet primair gerelateerd is aan de bloeddruk, maar aan het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS). Verder vertraagt vroeg RAAS-antagonisme zoals teweeg gebracht wordt door een kortdurende prehypertensieve behandeling de celturnover en het verouderingsproces. De vertraging van het verouderingsproces vermindert orgaanschade in de nier. Een mogelijke reden voor de blijvende vertraging van het verouderingsproces zou kunnen zijn de resetting van het RAAS na kortdurende prehypertensieve behandeling. We namen een afname van de angiotensine II gevoeligheid waar na de vroege behandeling.

Verder onderzochten wij waarom de bloeddruk laag blijft na kortdurende prehypertensieve behandeling. Daarom keken wij naar de renale medullaire microcirculatie, aangezien deze een dominerende factor is in de bloeddrukregulatie op lange termijn. Wij toonden aan dat renale medullaire pericyten in aantal toenemen en in staat zijn de vasa recta in SHR samen te trekken. Daarom beïnvloeden zij mogelijk het bloeddrukniveau. Wij lieten zien dat kortdurende prehypertensieve behandeling leidt tot een afname in pericytenaantal.

Bovendien bewezen wij dat de afname in pericytenaantal in gang wordt gezet door apoptose van de pericyten. Daarom concluderen wij dat de blijvende bloeddrukdaling na prehypertensieve behandeling is gebaseerd op de afname in pericytenaantal met daarmee gepaard gaande veranderingen in de medullaire bloedstroom.

Het aantal prehypertensieve mensen is vergelijkbaar met het aantal hypertensieven. Daarom is het socio-economisch niet haalbaar kortdurende prehypertensieve behandeling toe te passen in alle prehypertensieve personen. Dit is bijzonder relevant aangezien we niet weten wanneer dit soort behandeling het best aan mensen gegeven kan worden, als dit al mogelijk is.

We formuleerden de hypothese dat de fysiologische kenmerken van de ontwikkeling van hypertensie in SHR en mensen vergelijkbaar zijn. Daarom onderzochten wij in prehypertensieven de biologische beschikbaarheid van stikstofdioxide (NO) in de urine en natriumreabsorptie. Wij waren in staat aan te tonen dat slechts prehypertensieven voorafgaande aan het optreden van hypertensie een afgenomen biologische beschikbaarheid van NO en natriumuitscheiding hadden. Daarom concluderen wij dat in de toekomst gemakkelijke en goedkope bloeddruk- en urinemetingen gebruikt kunnen worden om te bepalen welke mensen hypertensie zullen ontwikkelen en of deze mensen het best behandeld kunnen worden met de kortdurende behandelstrategie.

Het is aan toekomstig onderzoek kortdurende prehypertensieve behandelingen in mensen verder te staven en mogelijke voorspellende factoren voor het optreden van hypertensie te bevestigen. Behalve deze taken dienen we te onderzoeken of ACE-remmers en renine-antagonisten dezelfde of zelfs betere effecten op lange termijn laten zien als de ARB's. Verder moet de hypothese getest worden of een kortdurende prehypertensieve behandeling vooral werkt in mensen die op termijn hypertensie zullen ontwikkelen. Dit zou inhouden dat de ontwikkeling van hypertensie een actieve ziekte is die actief behandeld kan worden.

Tenslotte, in antwoord op de vraag van het proefschrift: kortdurende prehypertensieve behandelingen dragen de mogelijkheid tot verder onderzoek in zich en kunnen een alternatieve behandelstrategie tegen hypertensie worden.