

INTREEREDE

van

Prof Hugo Huisman

Nuwe aspekte in die ontwikkeling van hipertensie



19 September 2013



Dit begin alles hier →



NORTH-WEST UNIVERSITY
YUNIBESITHI YA BOKONE-BOPHIRIMA
NOORDWES-UNIVERSITEIT
POTCHEPSTROOMKAMPUS

Nuwe aspekte in die ontwikkeling van hipertensie

HW Huisman

**Hypertension in Africa Research Team (HART); Vakgroep Fisiologie, Noordwes
Universiteit, Potchefstroomkampus, Potchefstroom, Suid Afrika.**

Inleiding

'n Verhoging in bloeddruk met leeftyd word in die Westerse samelewing as normaal beskou, alhoewel 'n verhoging in bloeddruk met leeftyd in sommige onverwesterde samelewings 'n ongewone verskynsel is.¹ Donnison rapporteer in 1929 dat oor 'n tydperk van twee jaar in 'n landelike hospitaal in Kenia daar geen geval van verhoogde bloeddruk gevind is en ook nie arteriosklerose of nefritis nie.² Die voorkoms van hipertensie in landelike en/of afgeslote gemeenskappe is seldsaam.³ Op die afgeleë Griekse eiland Ikaría (een van die sogenaamde "blue zones"), bereik ongeveer een uit drie mense die ouderdom van 90 jaar, baie meer as wat in die VSA die geval is. Die voorkoms van kanker, kardiovaskulêre siektes (50% laer) en diabetes is betekenisvol laer en demensie kom amper nie voor nie.⁴

Die situasie het in Suid-Afrika drasties verander met die proses van verstedeliking en met die gevolglike sosiale en kulturele veranderinge, het hipertensie een van die mees algemeenste kardiovaskulêre siektes geword. In 'n studie waar bloeddrukke in onverstedelike en verstedelike Vendas vergelyk is, is gevind dat die bloeddruk in die verstedelike Vendas betekenisvol hoër is as in die onverstedelike Vendas (Bloeddrukke 138/84 vs 114/69, $p < 0.001$).³ Verhoogde insidensie van diabetes vererger die eind-organ skade as gevolg van hipertensie.⁵ Daar word voorspel dat kardiovaskulêre siektes binnekort infektiewe siektes sal verbystek as doodsoorsaak en dit in 'n sub-Sahara populasie met 'n gemiddelde lewensverwagting van 46 jaar.⁶

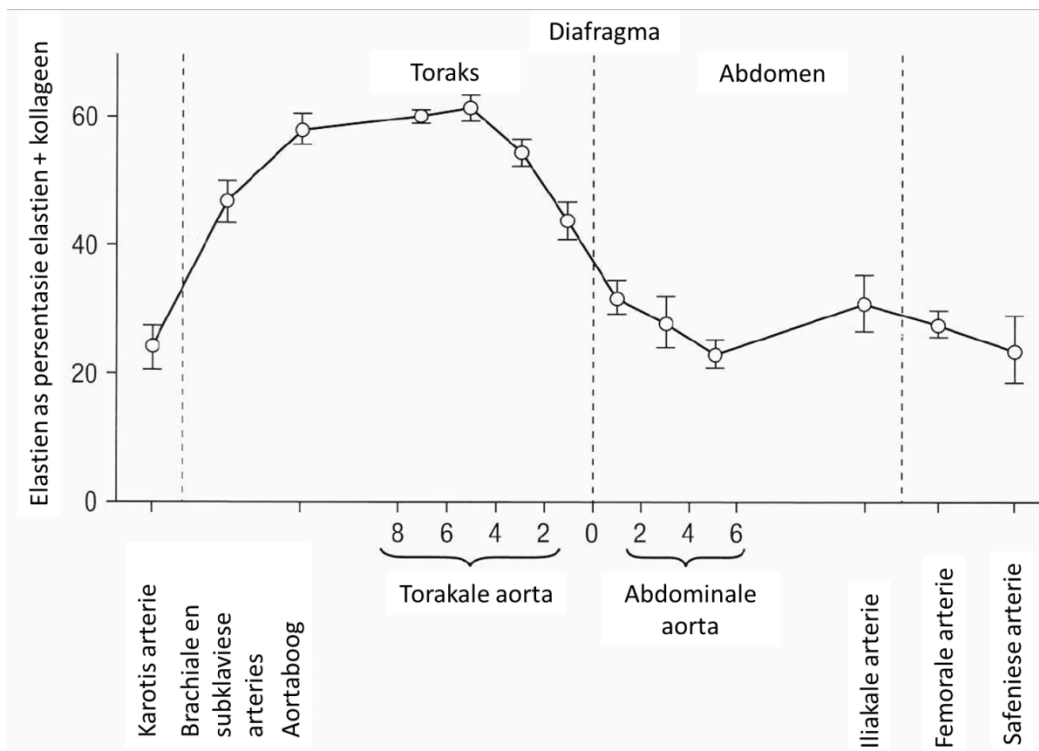
'n Verhoogde outonome α -adrenerge vasokonstriksie reaktiwiteit is moontlik die grondslag vir die verhoogde bloeddruk wat gevind word met verstedeliking. Swartemense in 'n verstedelike omgewing word onderwerp aan veelvuldige passiewe akute stres situasies en verhoogde vaskulêre reaktiwiteit soos gesien as verhoogde totale perifere weerstand. Dit mag 'n belangrike rol speel in die ontwikkeling van hipertensie en gevolglike eind-organ skade. In verskillende studies het ons dan ook gevind dat die vaskulêre reaktiwiteit hoër is in verstedelike swartes in vergelyking met die onverstedelike swartes.⁷⁻¹¹

Hemodinamiese agtergrond

Bloeddruk word bepaal deur kardiaal omset vermenigvuldig met die totale perifere weerstand. Hierdie is die klassieke gedagte. Daar is baie lokale, neurale en hormonale faktore wat die deursnee van die arteriole bepaal waaronder ook die eerder genoemde α -adrenerge aktiwiteit wat vasokonstriksie bevorder.

In die negentiger jare het deur die werk van Safar¹² die besef gegroei, dat hipertensie nie alleen die gevolg is van verhoogde perifere weerstand nie, maar ook van die abnormale

meganiese eienskappe van veral die elastiese arteries. Die elastiese arteries ontvang die bloed van die hart tydens sistolie en stoor die bloed en energie in die eerste segment van die aorta wat elasties is en dus kan uitrek.¹² Tydens diastolie van die hart sal die elastiese terugremkrag die bloed dan vorentoe druk – die sogenaamde “Windkessel” effek. Die elastisiteit en meegewendheid hang dus af van meganiese eienskappe van die arteriële wand. Die histologiese samestelling is heterogeen en bestaan hoofsaaklik uit elastiese en kollagene bindweefsel asook ekstra-sellulêre matriks wat verskillende mate van elastisiteit het. Elastiese vesels is 1 miljoen keer meer uitrekbaar as kollageen vesels. Die meegewendheid is ook non-lineêr wat beteken dat die arteries by lae drukke maklik uitrek of meer meegewend is agv die meegewendheid van die elastien maar met hoë drukke word die arteries meer rigied of minder meegewend as gevolg van die kollageen wat dan betrek word.¹³ Dit word verder gekompliseer omdat die samestelling verander soos wat met die arteriële boom afbeweeg word en die arteries minder elasties word.¹³



Figuur 1. Die samestelling van die arteriële wand ten opsigte van die fibreuse elemente.¹³

Wanneer die aorta minder elasties word soos dit die geval is met toenemende ouderdom, arteriosklerose en hipertensie, sal dit gevolge hê vir bloeddruk. Tydens sistolie sal veral die sistoliese bloeddruk toeneem wat die weerstand waarteen die hart moet werk, die sogenaamde nabelading, laat toeneem. Die hart se energie verbruik neem dus toe wanneer die arteries meer in die rigting beweeg van “staalpype”, ‘n ongewenste ontwikkeling.

Hoe kan 'n aanduiding gekry word van die elastisiteit van bloedvate?

Aanvanklik het MacDonald in sy boek " Blood flow in arteries" die impedansie konsep geïntroduseer en vergelykings ontwikkel wat die hoë druk sirkulasie beskryf.¹³ Later is meer in die kliniese opset bruikbare en eenvoudiger maniere ontwikkel. So ongeveer 10 jaar gelede het die oa die volgende metings beskikbaar gekom:

1. Die polsgolfsnelheid.

Hierdie metode berus op die beginsel dat die snelheid waarmee die puls afbeweeg in die arteriële boom korreleer met die styfheid van die arteriële wande. Die polsgolfsnelheid is dus 'n goeie aanduiding van die styfheid van die arteries en die polsgolfsnelheid verdubbel van 20 jaar na 80 jarige ouderdom.¹⁴

2. Die "Augmentation" indeks

Hierdie is 'n aanduiding hoe die gereflekteerde drukgolwe die aorta sistoliese druk bepaal. Daar is die voorwaartse golf of die inisiële golf, wat gereflekteer word veral by die arteriole of weerstandsvate. Die gereflekteerde golf beweeg dan terug en superponeer op die volgende voorwaartse golf. Dit lei tot veranderinge in die aanvanklike golf afhanklik wanneer die golf aankom. By jong persone sal die golf tydens diastolie aankom en dra dan by tot die beter perfusie van die weefsel aangesien die bloeddruk hoër is as wat dit andersins sou wees. Maar by ouer mense kom dit aan tydens sistolie en dra dan by tot verdere verhoging in die sistoliese druk in die aorta en dit verhoog die nabelading op die hart. Die "augmentation" indeks is dan die indeks wat die ekstra versterking deur die gereflekteerde golf aandui. Dis duidelik dat met toenemende arteriële styfheid die "augmentation" indeks sal toeneem.¹⁵

3. Finometer modelflow sagteware

In hierdie geval word 'n algoritme gebruik om die meegewendheid te bepaal. Windkessel meegewendheid is nie-liniêr afhanklik van arteriële druk en word mbv die drie element model bereken. Met bogenoemde metodes kan die meganiese eienskappe van die arteriële stelsel geëvalueer word en gevolglik die bydrae tot hipertensie en ander patologie.

Merkers van vaskulêre funksie en hermodulering met spesiale verwysing na die verstedelike swart populasie in Suid-Afrika.

Endoteeldisfunksie en hermodulering van die bloedvatwande in klein maar ook in die groter veral elastiese arteries word geassosieer met hipertensie. Inflammasie en oksidatiewe stres is van die belangrike aanleidende oorsake vir endoteeldisfunksie.

1. In meeste van ons studies het ons gevind dat buiten die bloeddrukke wat baie hoër is by die swart populasie, die totale weerstand teen bloedvloei hoër is terwyl die meegewendheid laer is.^{10,16}

2. Meeste van die biochemiese merkers wys ook in die rigting van inflammasie en endoteeldisfunksie soos bv die verhoogde C-reaktiewe proteïen en gamma-glutamieltransferase asook verlaagde albumien vlakke.¹⁷

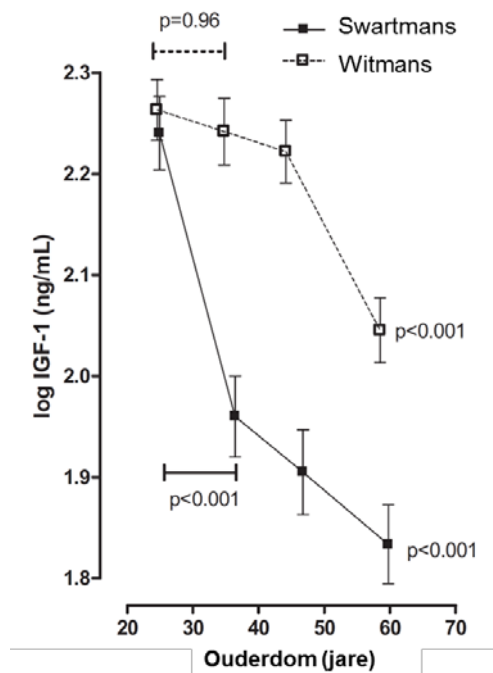
3. Inflammasie onderdruk die rooibloedsel produksie wat lei tot verlaagde vlakke van rooibloedselle. Endotelien-1 assosieer negatief met die rooibloedseltelling in 'n toestand van inflammasie. In swartvroue is daar 'n negatiewe korrelasie tussen endotelien-1 en die rooibloedseltelling gevind. Die verlaagde vlakke van die rooibloedseltelling soos gevind in die swart populasie kan gekoppel word aan inflammasie.¹⁶

Tabel 1. Pearson korrelasie koëffisiënte tussen endotelien-1 en rooibloedseltellings en vertrouensintervalle (95%) van koëffisiënte.

	Endotelien-1	
	Swartvrouens	Witvrouens
Rooibloedseltelling	$r^{\#} = -0.18(-0.36, 0.015); p = 0.06$	$r^{\#} = 0.30(0.11, 0.47); p = 0.001$

#, statisties betekenisvolle Fisher Z transformasie ($Z = 3.562$; vertrouensintervalle 3.83 – 3.29; $P < 0.00037$).

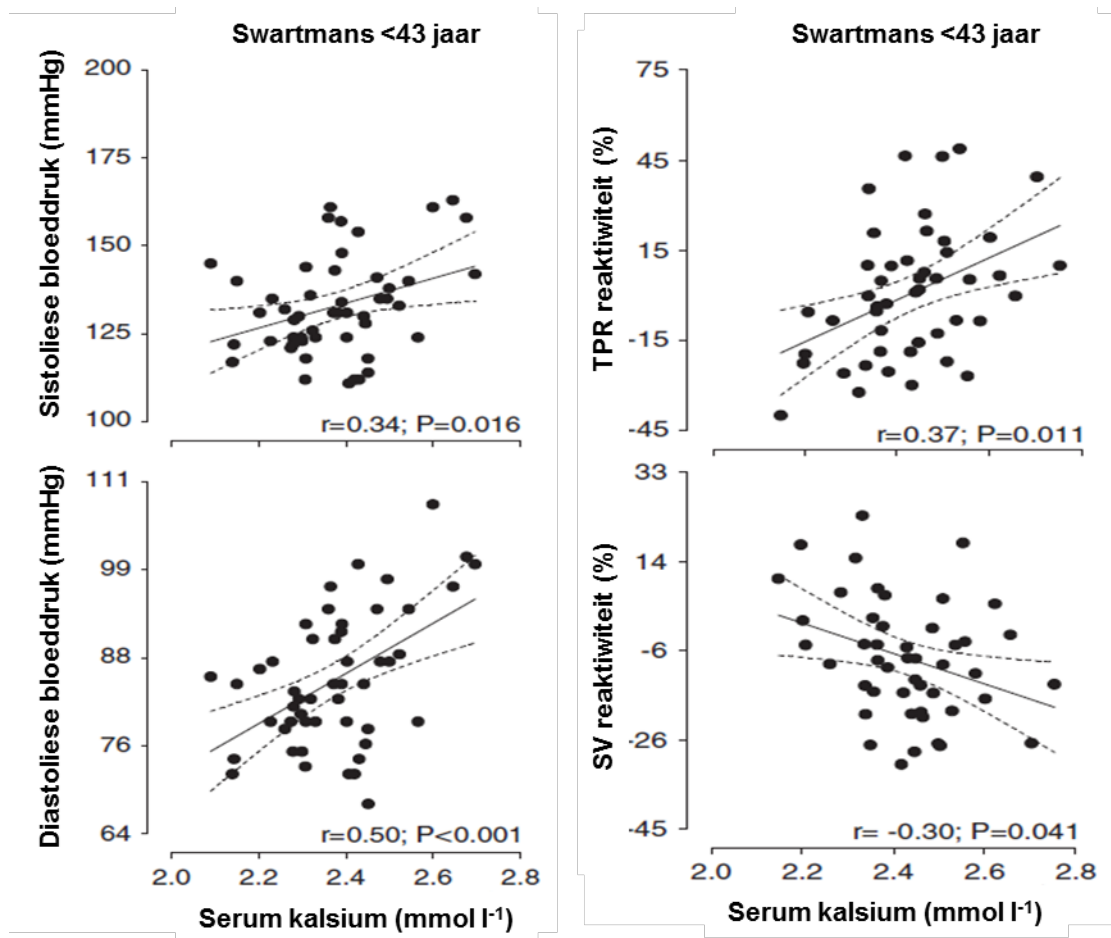
4. Insulien-agtige groei faktor-1 (IGF-1) is 'n peptied wat die endoteeldisfunksie en inflammasie opponeer. Hierdie peptied toon 'n sterk omgekeerde assosiasie met die polsgolfsnelheid, 'n meting van die styfheid van die arteries. Die vlakke van IGF kan 'n belangrike merker wees vir vaskulêre funksie. In ons studies het ons 'n vroeë daling in IGF waargeneem in die swart populasie wat dus 'n vroeë agteruitgang van die vaskulêre of endoteelfunksie impliseer.¹⁸



Figuur 2. IGF-1 (log) in kwartiele van ouderdom vir swart- en witmans.¹⁸

5. Daar is verhoogde albumien (anti-oksidadant) ekskresie gevind in swart mans, onafhanklik van bloeddruk wat geassosieer is met arteriële styfheid. Dit ondersteun die hipotese dat lae-gradse albumien ekskresie sistemiese vaskulêre disfunksie verteenwoordig deurdat inflammasie endoteel hiper-permeabiliteit veroorsaak en albumien laat uitlek in die glomeruli en dus ook met vaskulêre disfunksie geassosieer kan word.¹⁹

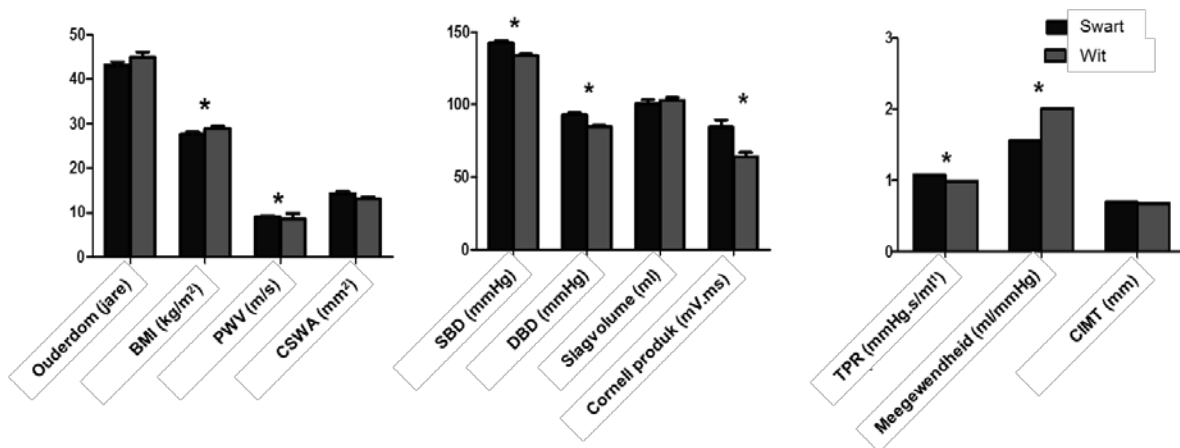
6. In 'n studie om die invloed van serum kalsium en bloeddruk te ondersoek is daar gevind dat serum kalsium assosieer met sistoliese en diastoliese bloeddruk maar slegs in jonger swartmans. Verder is in die jonger swartmans ook gevind dat perifere weerstand reaktiwiteit positief en slagvolume reaktiwiteit negatief met serum kalsium geassosieer is. Hierdie impliseer verhoogde sensitiwiteit vir serum kalsium en gevolglik verhoogde perifere weerstand.⁹



Figuur 3. 24-h bloeddruk, totale perifere weerstand (TPR) en slagvolume (SV) as 'n funksie van serum kalsium.⁹

Die verband tussen kardiovaskulêre parameters en hulle reaktiwiteit tydens uitdaging van die stelsel en eind-orgaan skade.

Wanneer die kardiovaskulêre stelsel uitgedaag word lei dit tot α -adrenerge vasokonstriksie soos gereflekteer deur die verhoogde perifere weerstand. Dit verhoog die bloeddruk en kan dus 'n rol speel in die ontwikkeling van hipertensie en gevolglike eind-orgaan skade.



Figuur 4. Kardiovaskulêre parameters in swart- en witmans. * $p \leq 0.05$.

Die bloeddrukke, vaskulêre weerstand en polsgolfsnelheid is betekenisvol hoër in swartmans maar die meegewendheid betekenisvol laer. Die Cornell produk ('n aanduiding van hipertrofie van die ventrikel) is ook hoër maar die dwarsdeursnee area van die karotiswand (CSWA) en dikte van die intima media (CIMT) verskil nie.¹⁰

Wanneer die stelsel uitgedaag word deur die kleur-woord konfliktoets – 'n kognitiewe uitdaging word die volgende kardiovaskulêre reaktiwiteit gevind:

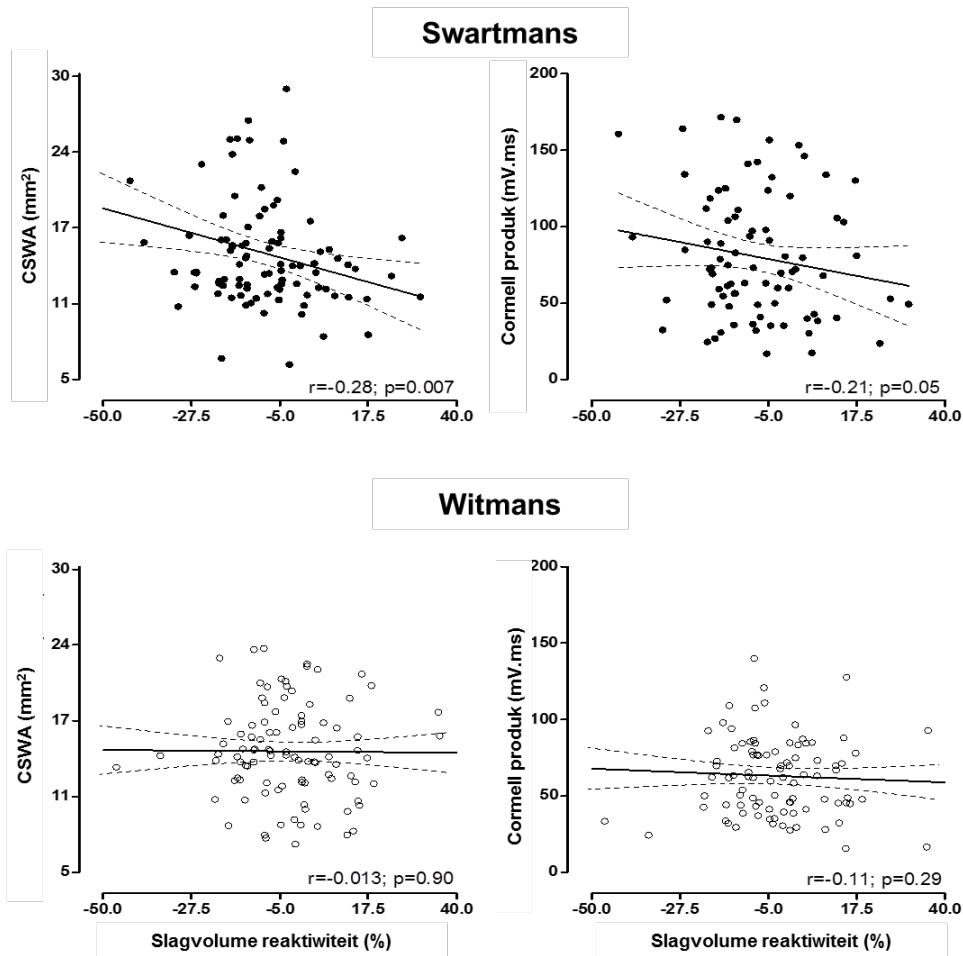
Tabel 2. Kardiovaskulêre reaktiwiteit.

Veranderlike	Swartmans	Witmans	p waarde
SBD %	14.3 ± 1.2	15.3 ± 1.0	0.53
DBD %	14.6 ± 1.2	11.4 ± 0.9	0.029
Slagvolume %	-9.1 ± 1.4	-1.3 ± 2.1	0.002
TPR %	2.2 ± 2.0	-7.2 ± 2.1	0.002
Cwk %	-17.5 ± 1.3	-12.9 ± 1.4	0.023

%, persentasie verandering vanaf basislyn na die waarde tydens die uitdaging (reaktiewiteit). SBD, sistoliese bloeddruk; DBD, diastoliese bloeddruk; TPR, totale perifere weerstand; Cwk, kompliansie "Windkessel".¹⁰

By swartmans neem die vaskulêre weerstand (TPR) toe en in witmans neem dit af. SV en Cwk reaktiwiteit verminder betekenisvol meer in swartmans.

Die sterk afname in SV tydens die uitdaging korreleer betekenisvol met merkers van eind-organ skade nl die dwarsdeursnee area van die karotiswand (CSWA) en die hipertrofie van die ventrikel (Cornell produk).



Figuur 5. Dwersdeursnee area van die karotiswand (CSWA) en die hipertrofie van die ventrikel (Cornell produk) as 'n funksie van slagvolume reaktiwiteit.¹⁰

In swartmans verhoog die vaskulêre weerstand wanneer die toets gedoen word wat lei tot 'n betekenisvolle afname in slagvolume reaktiwiteit in vergelyking met witmans, alhoewel die slagvolume tydens rus dieselfde is in beide etniese groepe.

Die verhoogde nabelading (TPR) beperk die hart se vermoë om die slagvolume en dus kardiaal omset te verhoog wanneer die kardiovaskulêre stelsel uitgedaag word, alhoewel die slagvolume onder basale toestande gehandhaaf word.

Buite hierdie verhoogde vaskulêre weerstand reaktiwiteit, vertoon swartmans 'n baie stywer vaskulêre sisteem soos gesien in die lae basale arteriële meegewendheid, hoër polsgolfsnelheid en die groter daling in arteriële meegewendheid gedurende die uitdaging van die stelsel.

Hierdie (verhoogde vaskulêre weerstand en styfheid) dra by tot verhoogde nabelading en verlaagde slagvolume en verhoogde arteriële wandspanning.

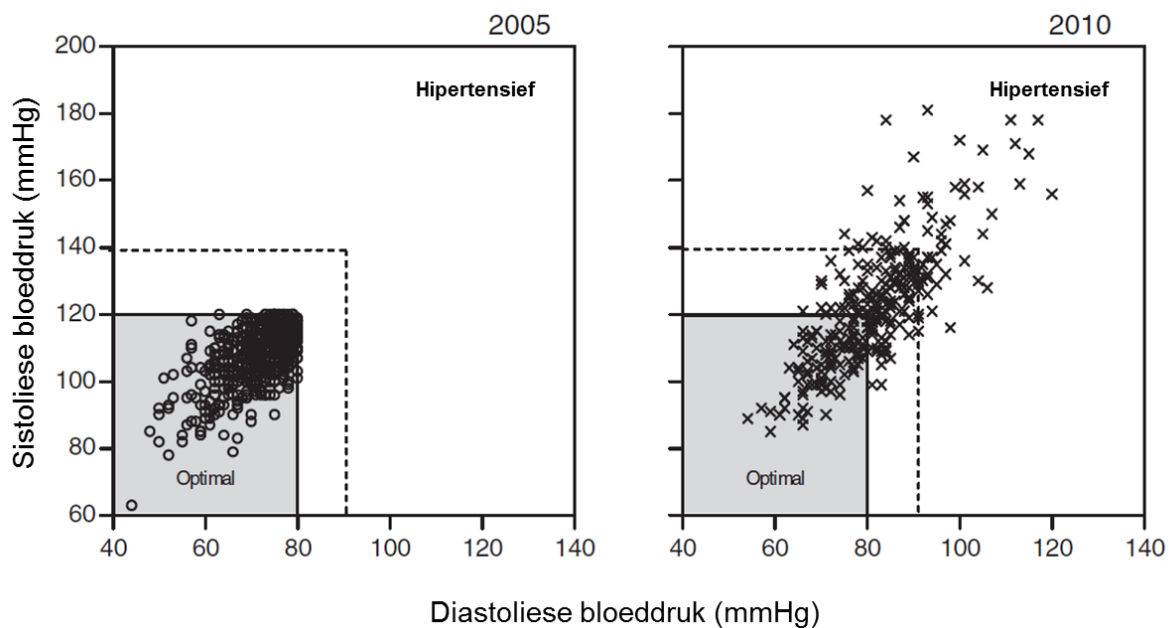
Ons het gevind dat die verlaagde slagvolume betekenisvol geassosieer word met die dikker word van die vaskulêre wand (CSWA) en hipertrofie (Cornell produk) van die linker ventrikel slegs in swartmans.

Hierdie unieke perifere vaskulêre reaktiwiteitspatroon maak swartmans meer gevoelig vir beperkte ventrikulêre funksie en arteriële styfheid op 'n relatief jong ouderdom.

Wat is die pad vorentoe?

Om saam te vat wil dit voorkom of daar wel aanduidings is dat daar vaskulêre/endoteel disfunksie is wat op 'n relatief jong ouderdom begin ontwikkel in die swart populasie.

In 'n studie is gevind dat in 'n 5 jaar periode 24% van die swart deelnemers met 'n aanvanklik normale optimale bloeddruk hipertensief (>140/90) geword het. Hierdie verskuiwing kan toegeskryf word aan konvensionele en leefstyl kardiovaskulêre risiko faktore wat in 'n groot mate ook modifiseerbaar is.²⁰



Figuur 6. Verskuiwing van normotensief na hipertensief in 'n periode van 5 jaar.²⁰

Longitudinale kohort studies is nodig om die ontwikkeling van kardiovaskulêre siektes waaronder ook die veranderinge in die vaskulêre wand beter te verstaan. Ons wil dus die risiko faktore toets en presies bepaal watter fisiologiese veranderinge oor tyd plaasvind om in diepte analyses van die risiko faktore te doen en intervensies uit te voer om die ontwikkeling van vaskulêre siektes te voorkom.

Om die rede is die African-PREDICT (**African Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease and Hypertension**) studie ontwikkel en het in 2013 'n aanvang geneem.

Die doel is om vroeë merkers of voorspellers vir die ontwikkeling van kardiovaskulêre siektes in swart Suid Afrikaners te indentifiseer en voorkomende programme te implementeer in die populasie op 'n jong ouderdom.

Om hierdie doel te bereik sal jong en gesonde swart en wit deelnemers elke 3-4 jaar opgevolg word oor 'n tydperk van 20 jaar om vaskulêre struktuur en funksie veranderinge of merkers daarvan te monitor om sodoende vas te stel watter deelnemers vroeë veranderinge in vaskulêre funksie ondergaan en watter voorspellers van funksionele veranderinge na vore kom.

Bronnelys

1. Kuchel O, Kuchel G. *Peripheral dopamine in pathophysiology of hypertension: interaction with aging and lifestyle. Hypertension. 1991;18: 709.*
2. Donnison C. *Blood pressure in African natives: its bearing upon aetiology of hyperpiesa en arteriosclerosis. Lancet. 1929;1: 6-7.*
3. Malan NT, Van der Merwe JS, Huisman HW et al. *A comparison of cardiovascular reactivity of rural blacks, urban blacks and whites. Stress Medicine. 1992;8: 241-246.*
4. Buettner D. 2009. *The Island Where People live longer:NPR. <http://www.npr.org> (26 March 2013)*
5. Opie LH, Seedat YK. *Hypertension in Sub-Saharan populations. Circulation. 2005;112: 3562-3568.*
6. Bonow RO, Smaha LA, Smith SCJ et al. *World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation. 2002;106: 1602-1605.*
7. Huisman HW, van Rooyen JM, Malan NT et al. *Prolactin, testosterone and cortisol as possible markers of changes in cardiovascular function associated with urbanization. Journal of Human Hypertension. 2002;16: 829-835.*
8. Van Rooyen JM, Huisman HW, Nienaber AW et al. *Differences in resting cardiovascular parameters in 10 to 15 year old children of different ethnicity: the contribution of physiological and psychological factors. Annals of Behavioral Medicine. 2004;28: 163-170.*
9. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE et al. *Serum calcium revisited: associations with 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in Africans. Hypertension Research. 2010;33: 688-694.*
10. Huisman HW, Schutte AE, Schutte R et al. *Exploring the link between cardiovascular reactivity and end-organ damage in African and Caucasian men: the SABPA study. American Journal of Hypertension. 2013;26: 68-75.*
11. Van Rooyen JM, Huisman HW, Eloff FC et al. *Cardiovascular reactivity in black South-African males of different age groups: the influence of urbanization. Ethnicity & Disease. 2002;12: 69-75.*

12. Levy BI. 2005. *New aspects in the mechanisms of hypertension and the pathophysiology of the arterial tree.* In: *Macro-and Microcirculation in Hypertension.* Ed. ME Safar. London: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Nichols WW & O'Rourke MF. 2005. *McDonalds Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical principles.* 5^{de} uitg. London: Hodder Arnold.
14. Williams B. *The aorta and resistant hypertension.* *Journal American College Cardiology.* 2009;53: 452-454.
15. Nichols WW. *Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms.* *American Journal of Hypertension.* 2005;18: 3S-10S.
16. Huisman HW Schutte AE, van Rooyen JM et al. *The association of red blood cell counts with endothelin-1 in African and Caucasian women.* *Clinical and Experimental Hypertension.* 2009;31: 1-10.
17. Huisman HW, Schutte R, Schutte AE et al. *The usefulness of γ -glutamyltransferase as a marker of cardiovascular function in Africans and Caucasians: the SABPA study.* *Clinical and Experimental Hypertension.* 2012;34: 8-16.
18. Schutte AE, Huisman HW, van Rooyen JM et al. *A significant decline in IGF-1 may predispose young Africans to subsequent cardiometabolic vulnerability.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 2503-2507.
19. Schutte R, Schutte AE, Huisman HW et al. *Arterial stiffness, ambulatory blood pressure and low-grade albuminuria in non-diabetic African and Caucasian men: the SABPA study.* *Hypertension Research.* 2011;34: 862-868.
20. Schutte AE, Schutte R, Huisman HW et al. *Are behavioural risk factors to be blamed for the conversion from optimal blood pressure to hypertensive status in black South-Africans? A 5-year prospective study.* *International Journal of Epidemiology.* 2012;41: 1114-1123.

