

# Genetica en genomics van hypertensie in relatie tot micro-inflammatie, oxidatieve stress, chronische nierinsufficiëntie en hartfalen.

Gepubliceerd: 20-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Onderzoeken welke moleculair-genetische (genetica, genomic, proteomics) mechanismen ten grondslag liggen aan hypertensie en hypertensieve eindorgaanschade (nierinsufficiëntie en hartfalen).

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie                         |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33614

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

InGenious HyperCare

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Nefropathieën
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

### Synoniemen aandoening

essentiële hypertensie, hoge bloeddruk

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Interne Geneeskunde

**Overige ondersteuning:** zesde kaderproject van de Europese Unie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Eindorgaanschade, Genetica, Hypertensie, Proteomics

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Analyse van genetische factoren betrokken bij de pathogenese van hypertensie.

Analyse van genetica, genomics en proteomics betrokken bij veranderingen in microalbuminurie.

Analyse van genetica, genomics en proteomics betrokken bij veranderingen in de functie en structuur van het hart en de grote arteriën.

### Secundaire uitkomstmaten

Analyse van proteomics betrokken bij de pathogenese van hypertensie.

Onderzoeken welke rol oxidatieve stress en microinflammatie hebben in de pathogenese van hypertensie.

Analyse van genetica en proteomics in relatie tot renale fenotypes bij hypertensieve proefpersonen: verhoogde albumine excretie (microalbuminurie, proteïnurie), zoutgevoeligheid, verminderde glomerulaire filtratie en eind-stadium nierinsufficiëntie.

Analyse van de proteomics, genomics en genetische factoren geassocieerd met de aanwezigheid of het ontstaan van hartfalen bij hypertensieve patiënten.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie en de cardiovasculaire gevolgen van hypertensie zijn een belangrijke bron van mortaliteit en morbiditeit. De mechanismen van bloeddrukregulatie, het ontstaan van hypertensie en hypertensieve eindorgaanschade zijn nog niet volledig bekend. Het InGenious HyperCare netwerk heeft als doel om de beschikbare kennis te integreren en een uitgebreide databank op bouwen van veelvoorkomende fenotypen, genotypen en gegevens uit proteomics-onderzoek bij hypertensieve personen. Het huidige Joint Research-Project (JRP A2-B2-B3) richt zich op de zogenaamde \*mechanomics\* van hypertensie. Dit zijn moleculair-genetische factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van hypertensie en eindorgaanschade (nierinsufficiëntie en hartfalen). De aandacht gaat hierbij vooral uit naar inflammatie en oxidatieve stress. Hypertensieve eindorgaanschade is het gevolg van arteriële en arteriolaire beschadiging. Belangrijke processen in het ontstaan van deze schade zijn activatie van het renine-angiotensinesysteem, fibrose, hypertrofie en inflammatie. Dit laatste proces wordt beschouwd als een belangrijke schakel tussen hypertensie, endotheeldysfunctie, oxidatieve stress en, uiteindelijk, orgaanschade. Zowel hypertensie als oxidatieve stress kunnen endotheeldysfunctie bewerken en stimuleren inflammatie. Deze inflammatoire cascade leidt op zijn beurt tot expressie van endotheliale adhesiemoleculen waardoor leukocyten de extracellulaire matrix kunnen infiltreren. De inflammatie leidt verder tot een veranderde signaaltransductie, productie van groeifactoren, cytokines en matrixproteïnen en proliferatie van gladde spiercellen. Al deze processen resulteren uiteindelijk in vasculaire schade. In al deze processen lijken genetische factoren een belangrijke rol te spelen. Dit wordt ondersteund door het feit dat zowel hypertensie als hypertensieve nierziekte vaker voorkomt binnen families. Echter, studies die het verband hebben onderzocht tussen genetica enerzijds en verschillende cardiovasculaire fenotypen anderzijds hebben geen eenduidige antwoorden opgeleverd. De huidige studie wil daarom de moleculair-genetische factoren van inflammatie en oxidatieve stress in relatie tot hypertensie en hypertensieve orgaanschade onderzoeken.

## Doel van het onderzoek

Onderzoeken welke moleculair-genetische (genetica, genomic, proteomics) mechanismen ten grondslag liggen aan hypertensie en hypertensieve eindorgaanschade (nierinsufficiëntie en hartfalen).

## Onderzoekopzet

Het onderzoek is een groot, multicenter, observationeel familieonderzoek met

follow-up momenten na 2 en 4 jaar. Proefpersonen en hun familieleden zullen uitgebreide cardiovasculaire fenotypering ondergaan waaronder een volledige cardiovasculaire anamnese, lichamelijk onderzoek, meting van de carotis Intima Media Thickness (cIMT), Pulse-wave Velocity (PWV), ECG, echocardiografie, ambulante 24-uurs bloeddrukmeting (ABPM) en laboratoriumonderzoek van bloed en urine. De gegevens worden verzameld van meer dan 30 onderzoekscentra in Europa en zullen worden opgenomen in een grote centrale databank.

### **Inschatting van belasting en risico**

Proefpersonen komen op twee achtereenvolgende dagen gedurende 2 uur naar het onderzoekslaboratorium. Op deze dagen zullen de anamnese, lichamelijk onderzoek en de overige onderzoeksmetingen plaatsvinden. Bij de proefpersonen zal middels venapunctie bloed worden afgenomen. Het risico hiervan is het ontstaan van een hematoom. Daarnaast dienen proefpersonen tweemaal een portie ochtendurine op te vangen en in te leveren. De onderzoeken zullen worden herhaald na twee en vier jaar.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Selecteer

Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Nederland

### **Wetenschappelijk**

Selecteer

Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Nederland

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- mannen en vrouwen tussen 18 en 60 jaar op moment van inclusie
- De diagnose essentiële hypertensie is gesteld voor de leeftijd van 50 jaar
- Tenminste 3 eerstegraads familieleden waarvan: 1) tenminste 1 er ook hypertensie heeft, er tenminste 1 van een andere generatie is en die bereid zijn om te participeren in de studie
- Schriftelijke informed-consent

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- iedere vorm van secundaire hypertensie
- Voorgeschiedenis van klinische complicaties van hypertensie zoals angina pectoris, myocardinfarct, herseninfarct, TIA, perifere arterieel vaatlijden.
- bekende nierziekte en een GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (berekend via MDRD)
- orgaantransplantatie in de voorgeschiedenis
- aanwezigheid van nierstenen
- Diabetes Mellitus type 1
- Hartfalen stadium D (AHA/ACC criteria)
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis met uitzondering van behandelde plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid.
- Klinische of laboratorium-tekenen van acute infectie.
- systemische inflammatoire aandoeningen
- corticosteroid of immuunsuppressiva gebruik
- bekende leverziekte of verhoogde leverfunctietest uitslagen (ALAT, Gamma-GT hoger dan 3x de bovengrens)
- Alcoholgebruik meer dan 21 eenheden per week of drugsgebruik
- zwangerschap

## Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Geneesmiddel                                     |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                        |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 07-09-2009            |
| Aantal proefpersonen:   | 200                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 20-02-2009                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 28-10-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

## Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL26082.068.08 |