

IV. Diskussion

1. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und Endothelfunktion

1.1. Methode

Bei der Venenverschlußplethysmographie handelt es sich um eine nicht-invasive Messung des Blutflusses über die Unterarmumfangszunahme bei ungehindertem arteriellen Bluteinstrom und blockiertem venösen Blutabstrom. Eine weitere nicht-invasive Messung der Endothelfunktion stellt der Gefäßultraschall (*high resolution ultrasound*) dar. Im Gegensatz zur Venenverschlußplethysmographie ist diese Methode stärker untersucherabhängig und damit insbesondere bei einer größeren Probandenzahl, welche mehrere Untersucher erfordert, weniger reproduzierbar (Tousoulis et al., 2005). Die Bestimmung der Endothelfunktion mittels Gefäßultraschall erfolgt als direkte Messung des Gefäßdiameters (in Ruhe und nach flussvermittelter Dilatation), während es sich bei der Venenverschlußplethysmographie um eine indirekte Messung des Blutflusses (in Ruhe und nach reaktiver Hyperämie) handelt. Unterschiedliche Studien lassen vermuten, dass endogenes NO bei der Vasodilatation im Rahmen der Reaktiven Hyperämie im Gegensatz zur flussvermittelten Dilatation (*flow mediated dilatation*, FMD) eine geringere Rolle spielt und dass andere Vasodilatoren wie Adenosin, Prostaglandin und der EDHF bei der Reaktiven Hyperämie eine größere Bedeutung besitzen (Tagawa et al., 1994, Tousoulis et al., 2005). Zur Untersuchung des Einflusses des CYP 2C9-Genotyps auf die Endothelfunktion scheint deshalb eine Bestimmung der Reaktiven Hyperämie von größerer Bedeutung als der flussvermittelten Dilatation.

Die Endothelfunktionsmessung kann einige Fehlermöglichkeiten aufweisen, so dass auf einen streng standardisierten Meßablauf geachtet werden muss, um Fehlermöglichkeiten zu minimieren. Es ist auf die Lagerung des Probanden, einengende Kleidung und die Raumtemperatur sowie auf die Anlage des Messfühlers und die Größe der Staumanschette im Verhältnis zum Oberarm zu achten. Auch eine fortgeschrittene arterielle Verschlusskrankheit oder ausgeprägte Ödeme könne die Messergebnisse beeinflussen. Es spielen Faktoren wie der

Zeitpunkt der Messung, der physische und psychische Zustand des Probanden zum Zeitpunkt der Messung, die Tageszeit der Messung und nicht zuletzt der Untersucher eine Rolle (Wilkinson und Webb, 2001).

Die klinischen Basischarakteristika sind sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen in den Genotyp-Gruppen vergleichbar. Dennoch ist bei der Beurteilung der Ergebnisse, insbesondere der Endothelfunktionsmessung, zu beachten, dass die kardiovaskulären Patienten zum Zeitpunkt der Endothelfunktionsmessung unter einer unterschiedlichen Medikation standen. Der mögliche Einfluss von mehreren dieser Medikamente z.B. von Statinen, Nitraten oder ACE-Hemmern auf die Endothelfunktion ist bekannt. Auch eine Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der Medikamenteneinnahme und der Endothelfunktionsmessung ist wahrscheinlich. Ferner ist der Einfluss der Nahrung und insbesondere der Zufuhr von Nikotin, Tee und Kaffee auf die Endothelfunktion bekannt. Die Patienten wurden diesbezüglich nicht standardisiert untersucht. Gerade bei der Betrachtung von Subgruppen mit einer kleinen Fallzahl, wie bei den Homozygoten, können sowohl die Medikation als auch die Nahrungszufuhr die Meßergebnisse beeinflussen.

Für die Bewertung von Einflüssen der CYP 2C9 Polymorphismen auf die Endothelfunktion und auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist insbesondere der Einfluss der CYP 2C9*2/*2, *2/*3 und *3/*3 interessant. Der Genotyp CYP 2C9 *3/*3 weist eine deutlich verminderte Enzymaktivität auf und gilt phänotypisch als *poor metabolizer*. Bei dem seltenen Auftreten der homozygoten CYP 2C9 *2 und *3 Veränderungen wäre eine größere Studienpopulation für die Auswertung exakter. Die Tatsache, dass alle CYP 2C9 *2 und 2C9*3 Homozygoten männlich sind, ist z.B. am ehesten auf die geringe Homozygotenanzahl (2C9 *2/*2: n=15; 2C9*3/*3: n=2) zurückzuführen.

1.2. Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung bei gesunden Probanden

Bei den gesunden Probanden handelt es sich um ein homogenes Kollektiv an nichtrauchenden Männern im Alter von 18-35 Jahren, ohne wesentliche Vorerkrankungen und ohne eine Medikation. Aufgrund des Fehlens von kardiovaskulären Risikofaktoren müsste in dieser Gruppe eine genetisch determinierte endotheliale Dysfunktion besonders ausgeprägt sein. Da die

Probanden jedoch im Mittel 26 Jahre alt sind, ist es auch denkbar, dass diese möglichen genetischen Einflussfaktoren noch keine funktionell messbare Bedeutung erlangt haben bzw. das Manifestationsalter nicht erreicht wurde.

Bei den gesunden Probanden konnten wir in Bezug auf den CYP 2C9 Genotyp sowie des CYP 2C9 Phänotyp keinen signifikanten Unterschied des Ruheblutflusses, der endothelabhängigen oder der endothelunabhängigen Vasodilatation finden. Auch bei ausschließlicher Betrachtung von Probanden mit einer positiven Familienanamnese von arteriosklerotischen Erkrankungen, die eine stärkere genetische Disposition für eine endotheliale Dysfunktion haben müssten, lassen sich keine bedeutenden CYP 2C9-Genotyp-abhängigen Veränderungen der Endothelfunktion aufzeigen. Dies mag daran liegen, dass die EET-vermittelte Vasodilatation als ein Back-up-System, welches erst bei verminderter NO-Bioverfügbarkeit im Sinne einer endothelialen Dysfunktion zum Tragen kommt, anzusehen ist (Hillig et al., 2002). In Anwesenheit von NO wird die endotheliale, CYP-abhängige EDHF-Produktion supprimiert (Bauersachs et al., 1996).

Auch in der Untersuchung von Passauer aus dem Jahre 2003 ließ sich bei gesunden Individuen kein Einfluss von CYP 2C9-abhängigen Metaboliten auf den Ruheblutfluss einer bradykinin-induzierten, NO/PGI₂-unabhängigen Vasorelaxation finden (Passauer et al., 2003). In einer Untersuchung von Fichtlscherer führt *Sulphenazol*, ein selektiver CYP 2C9-Inhibitor, bei Gesunden (n=5) zu keiner Beeinflussung der endothelabhängigen oder der -unabhängigen Vasodilatation (Fichtlscherer et al., 2004).

1.3. Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Die CYP-abhängige Vasodilatation scheint also bei intakter Endothelfunktion von der NO- und PGI₂-vermittelten Vasodilatation überspielt zu werden und hier eine untergeordnete Rolle zu spielen. Im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion, welche mit einer reduzierten NO-Bioverfügbarkeit einhergeht, könnte die CYP-vermittelte Vasodilatation eine größere Bedeutung erlangen.

Der Einfluß des selektiven CYP 2C9 Inhibitors *Sulphenazol* wurde bei Patienten mit einer koronarer Herzerkrankung (KHK) untersucht (Fichtlscherer 2004). Im Gegensatz zu den Gesunden, fand sich bei KHK-Patienten, also bei einem Kollektiv mit mutmaßlich eingeschränkter Endothelfunktion, eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation durch die selektive Blockade von CYP 2C9. Die Autoren vermuten, dass diese Vasodilatation durch die Reduktion der CYP 2C9-abhängigen Bildung von Sauerstoffradikalen und der damit verursachten Verbesserung der Bioverfügbarkeit von NO verursacht ist (Fichtlscherer 2004). Bei Patienten mit Urämie, die mit einem frühen Stadium einer endothelialen Dysfunktion einhergeht, konnte kein Einfluß der selektiven CYP 2C9-Inhibition auf die endothelabhängige Vasodilatation gefunden werde (Bauersachs et al., 2005). Aufgrund dieser Ergebnisse halten die Autoren eine bedeutende Rolle der CYP 2C9-vermittelten Gefäßregulation in frühen Stadien der endothelialen Dysfunktion für unwahrscheinlich.

Die endotheliale Dysfunktion ist als ein sehr frühes Stadium der Arteriosklerose anzusehen. Vor der klinischen Manifestation einer Arteriosklerose findet sich bei Individuen mit vaskulären Risikofaktoren wie einer Hypercholesterinämie, einem arteriellen Hypertonus, einem Nikotinkonsum oder einem Diabetes mellitus eine bereits eingeschränkte Endothelfunktion. Die Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besteht hauptsächlich aus Individuen mit der Manifestation einer arteriosklerotischen Erkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren, so daß in diesem Kollektiv ein größerer Einfluss des CYP 2C9-Polymorphismus auf die Endothelfunktion als bei den gesunden Probanden, mit einer mutmaßlich intakten Endothelfunktion, erwartet werden kann (Larsen 2006).

1.3.1 Endothelabhängige Vasodilatation

Die genotypabhängigen Unterschiede in der endothelabhängigen Vasodilatation scheinen in dieser Studie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen deutlicher ausgeprägt zu sein als bei gesunden Probanden. Die CYP-vermittelte Vasodilatation scheint demnach, wie andere experimentelle Studien vermuten lassen (Fichtlscherer 2004), eine ausgeprägtere Rolle bei endothelialer Dysfunktion einzunehmen.

Obwohl der CYP 2C9*3 im Vergleich zum 2C9*2 Polymorphismus in in-vitro Studien

zu einer stärkeren Reduktion der CYP 2C9-Enzymaktivität geführt hat, lässt sich lediglich für den CYP 2C9*2 Polymorphismus eine funktionelle Bedeutung bei der endothelabhängigen Vasodilatation aufzuweisen. Die Beeinträchtigung der Enzymfunktion beim CYP 2C9*3 Polymorphismus liegt in der AS-Substitution im Bereich der *substrate recognition site 5*, während diese beim CYP 2C9*2 Polymorphismus in einer eingeschränkten Interaktion der NADPH-CYP P450 Reduktase liegt (Crespi et al., 1997). Möglicherweise ist die Interaktion der NADPH-CYP P450 Synthase von größerer Bedeutung zu sein als die Reduktion der Enzymbindungskapazität des CYP 2C9*3 Polymorphismus, die substratspezifisch ist (Yamazaki et al., 1998; Rettie et al., 1999). Viel entscheidender jedoch scheint die Koppelung von CYP 2C9*2 mit CYP 2C8*3, welche eine deutlich reduzierte Enzymaktivität aufweist. Die Polymorphismen 2C8*3 und 2C9*2 sind die funktionell bedeutendsten CYP-Genvarianten bei Kaukasiern. Yasar und seine Arbeitsgruppe konnten eine signifikante Linkage der Allelvarianten 2C8*3 und 2C9*2 beschreiben. Die räumliche Nähe der CYP 2C9 und 2C8-Gene im Exon 3 des Chromosoms 10 spricht für diese genetische Linkage (Yasar et al., 2002).

Die eingeschränkte Vasoreagibilität der Träger des CYP 2C9*2 Polymorphismus könnte durch die verminderte CYP-abhängige Synthese von vasodilatierenden EETs erklärt werden. Andererseits legen die Untersuchungen an KHK-Patienten von Fichtlscherer eine Verbesserung der Endothelfunktion bei supprimierter CYP-Enzymaktivität und der damit verbundenen reduzierten Synthese von Sauerstoffradikalen nahe (Fichtlscherer 2004). Die Ergebnisse von Fichtlscherer sind jedoch nur sehr bedingt auf diese Untersuchung übertragbar, da es sich um eine kurzfristige pharmakologische Inhibition der CYP 2C9 handelt und nicht wie hier um die Untersuchung von CYP 2C9 Polymorphismen, die zu einer dauerhaften Reduktion der CYP 2C9 Enzymaktivität führen.

1.3.2. Endothelunabhängige Vasodilatation

Träger des CYP 2C9*1/*2-Genotyps haben eine im Trend stärkere endothelunabhängige Vasodilatation als Träger des CYP 2C9-Wildtyps. Dies zeigt sich in einem, im Vergleich zum Wildtyp, höheren GTN-Dilatationsfaktor (GTN Faktor).

Die endothelunabhängige Vasodilatation wird über NO-Donatoren, die im glatten Gefäßmuskel zu NO metabolisiert werden, sowie über Substanzen, die nicht-enzymatisch NO abgeben, vermittelt. Organische Nitratester, wie das in dieser Untersuchung benutzte Glyceroltrinitrat, werden in der glatten Gefäßmuskulatur der Gefäße metabolisiert, wobei wahrscheinlich Thiole (v.a. Glutathion und Cystein) beteiligt sind. Eine mögliche Bedeutung der CYP-abhängigen Synthese von Sauerstoffradikalen ist hier denkbar. Bei Trägern des CYP 2C9*2 Polymorphismus, der mit einer verminderten CYP 2C9-Enzymaktivität einhergeht, könnte es zu einer verminderten Synthese von Sauerstoffradikalen und damit zu einer stärkeren Wirkung der NO-Donatoren gekommen sein. Sicherlich besteht weiterer Klärungsbedarf, ob sich dieses Phänomen reproduzieren lässt und wenn ja, wie eine mögliche Reduktion der Synthese von Sauerstoffradikalen zu einem verbesserten Ansprechen auf NO-Donatoren führt.

1.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Endothelfunktion

Die Endothelfunktion weist geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf den Ruheblutfluss und die endothelabhängige Vasodilatation auf. Ein höherer Östrogenspiegel bewirkt eine bessere endotheliale Reagibilität, so dass prämenopausale Frauen eine stärkere endothelabhängige Vasodilatation besitzen als postmenopausale Frauen. Dieser Unterschied findet sich ähnlich auch zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormonersatztherapie. Die endotheliale Reagibilität ist bei postmenopausalen Frauen niedriger und bei prämenopausalen Frauen höher als die der Männer (Kawano et al., 1997; Jensen-Urstad und Johanssen, 2001).

Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede der Endothelfunktion lassen sich in dieser Untersuchung reproduzieren. Die männlichen Probanden besitzen zwar einen signifikant höheren Basalblutfluss als die prämenopausalen Frauen, haben aber, im Vergleich zu den prämenopausalen Frauen, keinen höheren maximalen Fluss nach reaktiver Hyperämie, d.h., dass der Faktor der Gefäßdilatation, also die vaskuläre Reserve, bei den prämenopausalen Frauen höher ist als bei den männlichen Probanden (8,4 vs. 6,1). Auch bei Frauen mit einer Hormontherapie besteht ein höherer Dilatationsfaktor, bei geringfügig niedrigerem Ruheblutfluss, im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie.

Zu den wichtigen Einflussfaktoren der Endothelfunktion gehören das Alter und der Body-Mass-Index (Gerhard et al., 1996; Williams et al., 2006). Bei den untersuchten Frauen besteht in allen Gruppen ein vergleichbarer Body-Mass-Index (BMI). Bemerkenswert sind jedoch Altersunterschiede. Die prämenopausalen Frauen sind im Durchschnitt 25 Jahre jünger als die postmenopausalen Frauen und die postmenopausalen Frauen mit einer Hormonersatztherapie sind im Mittel drei Jahre jünger als diese ohne eine Hormonersatztherapie. Ein Altersunterschied zwischen prä- und postmenopausalen Frauen liegt einerseits in der Natur der Sache muss aber andererseits als ein wichtiger Confounder beachtet werden.

Männliche und weibliche Träger der CYP 2C9*2-Variante haben sowohl einen im Vergleich zum CYP 2C9-Wildtyp geringeren Ruheblutfluss als auch eine geringer ausgeprägte endothelabhängige Vasodilatation. Dieser mögliche Einfluss des CYP 2C9 Genotyps auf die Endothelfunktion scheint bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein. Bei Frauen beträgt die absolute Differenz des RH-Flusses zwischen Trägern des CYP 2C9-Wildtyps und denen des CYP 2C9*2 Polymorphismus 1,8 ml/min/100 ml (10,3 vs. 7,9 ml/min/100 ml), während diese Flussdifferenz bei Männern lediglich 0,4 ml/min/100 ml (12,8 vs. 12,4 ml/min/100 ml) beträgt. Noch ausgeprägter scheint der Einfluss des 2C9*2 Polymorphismus bei nichtrauchenden Frauen zu sein (absolute Differenz des max. RH-Flusses: 2,4 ml/min/100 ml vs. 1,8 ml/min/100 ml). Der Einfluss des Genotyps könnte durch den Ausschluss eines wichtigen exogenen Einflussfaktors auf die Endothelfunktion verstärkt worden sein. Interessanterweise scheint der diskrete Trend zu einer eingeschränkten Endothelfunktion auch bei Trägern der CYP 2C9*3 Variante geschlechtsabhängig zu sein. Während die Differenz des maximalen Flusses (vaskuläre Reserve) zwischen dem CYP 2C9*3 und CYP 2C9*1/*1 bei Männern nur 0,1 ml/min/100ml Gewebe beträgt, findet sich bei Frauen eine Flussdifferenz von 0,9 ml/min/100 ml Gewebe.

In mehreren Untersuchungen an Ratten konnte ein Einfluss des Östrogenspiegels auf das Ausmaß der EDHF-vermittelte Vasodilatation gezeigt werden (Liu et al., 2001; Sakuma et al., 2002; Huang und Kaley, 2004). Dabei führt Östrogenmangel zu einer Abnahme der EDHF-vermittelten Vasodilatation. Diese ist bei männlichen und bei weiblichen, ovariectomierten Ratten geringer ist als bei weiblichen Ratten mit normalem Östrogenspiegel (Sakuma et al., 2001). Der stärkere Einfluss des CYP

2C9*2 Polymorphismus auf die Endothelfunktion bei Frauen könnte also an der größeren Bedeutung der EDHF-vermittelten Vasodilatation in Abhängigkeit des Östrogenspiegels liegen. Dafür spräche, dass der Einfluss des CYP 2C9*2 Polymorphismus auf die Endothelfunktion bei prämenopausalen Frauen ausgeprägter zu sein scheint als bei postmenopausalen Frauen. Im untersuchten Kollektiv befindet sich nur eine prämenopausale Trägerin des CYP 2C9*2 Polymorphismus, so dass folgende Ergebnisse der Endothelfunktion nur äußerst eingeschränkt verwertet werden können: sowohl die Differenz des maximalen Flusses (Δ RH-Fluss) als auch die Differenz des Dilatationsfaktors (Δ RH-Faktor) in Abhängigkeit des CYP-Genotyps (2C9-Wildtyp vs. 2C9*2) ist bei der prämenopausalen Frauen deutlich größer (Δ RH Fluss: 1,7 vs. 1,2 und Δ RH-Faktor 2,1 vs. 0,1) als bei den postmenopausalen Frauen.

2. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und kardiovaskuläre Erkrankungen

2.1. Koronare Herzerkrankung

Obwohl sich in einer Studien aus dem Jahre 2003 eine Überrepräsentation von CYP 2C9 Polymorphismen in der Gruppe von Herzinfarktpatienten zeigt (Yasar et al., 2003), findet sich in dieser Untersuchung weder für das Auftreten eines Herzinfarktes noch für das Erkranken an einer koronaren Herzerkrankung oder dessen Schweregrad ein statistischer Zusammenhang mit den CYP 2C9-Genotyp oder -Phänotyp. Homozygote des CYP 2C9*2 Polymorphismus scheinen zwar im Trend häufiger eine schwere koronare Herzerkrankung und einen Herzinfarkt zu haben als Träger eines anderen CYP 2C9-Genotyps, was jedoch statistisch nicht signifikant ist. Insbesondere in Anbetracht der Ergebnisse von Yasar könnte es einen Einfluss der CYP 2C9 Polymorphismen auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung geben. Dieser scheint jedoch aufgrund der mangelnden Darstellbarkeit in dieser Studie, auch nach Analyse der CYP 2C9-Phänotypen, nicht besonders ausgeprägt zu sein.

2.2. Herzinsuffizienz

Träger der CYP 2C9*2 und *3 Variante scheinen häufiger an einer Herzinsuffizienz zu erkranken als Träger des CYP 2C9 Wildtyps. Beim CYP 2C9*2/*2 Genotyp ist eine Herzinsuffizienz hochsignifikant häufiger ($p < 0,001$) als beim CYP 2C9-Wildtyp.

Die *poor metabolizer* und *intermediate metabolizer* weisen häufiger eine Herzinsuffizienz auf als die *extensive metabolizer*. Damit übereinstimmend haben die Probanden mit dem CYP 2C9*2 und *3 Polymorphismus eine niedrigere EF und einen größeren LVEDD als die des CYP 2C9-Wildtyps. Der CYP 2C9*2/*2 Polymorphismus stellt im Zusammenhang mit einer KHK einen Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz dar.

Wie im Abschnitt 4.6 der Einleitung beschrieben, können EETs eine Bedeutung bei der Reduktion der myokardialen Kontraktilität haben. Da davon ausgegangen wird, dass die untersuchten CYP 2C9-Polymorphismen zu einer Reduktion der Enzymaktivität und damit der EET-Synthese führen, müssten Träger der CYP 2C9-Varianten seltener eine Herzinsuffizienz haben.

In dem untersuchten Kollektiv findet sich jedoch ein gegenteiliger Trend. Das könnte daran liegen, dass es sich bei der Probanden mit einer Herzinsuffizienz (EF < 40%) um eine inhomogene Gruppe verschiedener Ätiologien handelt. Während sich für die DCMP keine genotypische Abhängigkeit zeigt, scheint sich eine ischämische Kardiomyopathie oder ein hypertensives Herzleiden als Genese der Herzinsuffizienz häufiger bei Trägern der CYP 2C9*2 und *3 Variante als bei Wildtyp zu finden. Eine koronare 3-Gefäßerkrankung (43% vs. 27%) und ein arterieller Hypertonus (55% vs. 78%) sind in dieser Gruppe überrepräsentiert. Eine dilatative Kardiomyopathie, bei der ätiologisch eine Reduktion der myokardialen Kontraktilität am ehesten im Vordergrund steht, ist bei Probanden mit einem CYP 2C9-Polymorphismus nicht häufiger. Bei CYP 2C9*2 Homozygoten findet sich auch nur im Zusammenhang mit einer KHK ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz.

2.3. Arterielle Hypertonie

In einer größeren Populationsstudie (n=1503; 1076 Normotensive und 427 Hypertensive) aus dem Jahre 2003 findet sich keine Assoziation zwischen

Polymorphismen der CYP 2C9 oder 2C8 und einer arteriellen Hypertonie (Yasar et al., 2003). Über die EDHF-abhängige Vasodilatation und die Beeinflussung der Nierenperfusion sowie des tubulären Ionen- und Wassertransportes scheinen EETs jedoch in experimentellen Studien, die v.a. an Ratten durchgeführt wurden, eine antihypertensive Wirkung zu besitzen. Träger eines CYP 2C9 Polymorphismus könnten daher eher an einer arteriellen Hypertonie erkranken als Träger des CYP 2C9 Wildtyps. Tatsächlich haben in der univariaten Analyse die CYP 2C9*2-Homozygoten grenzwertig signifikant häufiger ($p=0,038$; 87% vs. 61%) eine arterielle Hypertonie. Dies scheint bei Betrachtung der männlichen Probanden noch ausgeprägter zu sein, was sicherlich auch daran liegt, dass alle 2C9*2-Homozygoten männlich sind. Passend zu dem häufigeren Auftreten der arteriellen Hypertonie bei Trägern des CYP 2C9*2/*2 Genotyps haben diese signifikant häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine hypertensive Nephropathie als Träger eines anderen CYP 2C9-Genotyps.

Der Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und einem CYP 2C9 Polymorphismus findet sich jedoch ausschließlich in der univariaten Analyse. Unter Berücksichtigung des Alters und des BMI zeigt sich, dass der CYP 2C9*2 Genotyp kein signifikanter Risikofaktor für einen arteriellen Hypertonus darstellt ($p=0,115$). Der Zusammenhang in der univariaten Analyse scheint dadurch zustande zu kommen, dass in der Gruppe mit dem Genotyp CYP 2C9*2/*2 zufällig ein etwas höheres mittleres Alter (60 vs. 62 Jahre) und ein etwas höherer mittlerer BMI (27 vs. 28 kg KG/cm²) vorliegen.