

Aus dem
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Leitung: Univ. - Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
Der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Meta-Analyse und systematisches Review
zur genetischen Prädisposition bei essentieller Hypertonie
unter Verwendung von Polymorphismen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
2022

Vorgelegt von
Maryem OULD BOU
geboren am 24.11.1993
in Schiltigheim, Frankreich

Institute of Medical Biometry, Epidemiology and Medical Informatics

Univ. Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Faculty of Medicine of Saarland University, Homburg/Saar

**Meta-analysis and systematic review
of genetic predispositions to essential hypertension
using polymorphisms**

Dissertation

for the degree of Doctor of Medicine

of the Faculty of Medicine of Saarland University

2022

Presented by

Maryem OULD BOU

born on 24.11.1993

in Schiltigheim, France

Tag der Promotion: 31.07.2024

Dekan: Univ-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter:
Prof. Dr. S. Wagenpfeil
Prof. Dr. D. Fliser
Prof. E. Meese

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XII
1 Zusammenfassung/Summary	13
2 Einleitung	16
2.1 Die essentielle Hypertonie.....	19
2.1.1 Epidemiologische Fakten	19
2.1.2 Definition, Diagnose und Pathophysiologie.....	19
2.2 Die Ursachen der essentiellen Hypertonie.....	21
2.2.2 Allgemeine Risikofaktoren.....	21
2.2.3 Die genetische Komponente.....	22
2.3 Zielsetzung, Polymorphismenauswahl und Aufbau dieser Arbeit.....	23
3 Material & Methoden.....	25
3.1 Literaturrecherche und systematisches Review	25
3.1.1 Literaturrecherche	25
3.1.2 Einschlusskriterien	25
3.1.3 Datenextraktion	26
3.2 Statistische Analyse und Meta-Analyse	26
3.2.1 Auswertung der Ergebnisse	26
3.2.2 Publikationsbias, Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalyse	27
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C344T Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie.....	28
4.1.1 Material und Methoden	29
4.1.1.1 Literatursuche.....	29
4.1.1.2 Einschlusskriterien	29
4.1.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung	29
4.1.1.4 Statistische Analyse	31
4.1.2 Ergebnisse	32
4.1.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden	32
4.1.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse	32
4.1.2.2.1 Das dominante Modell	32
4.1.2.2.2 Das rezessive Modell.....	33
4.1.2.2.3 Publikationsbias.....	35

4.1.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	36
4.1.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	40
4.1.2.2.5.1	Die asiatische Subgruppe	40
4.1.2.2.5.2	Die kaukasische Subgruppe.....	44
4.2	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T174M Polymorphismus des AGT-Gens und der essentiellen Hypertonie	47
4.2.1	Material und Methoden	48
4.2.1.1	Literatursuche.....	48
4.2.1.2	Einschlusskriterien	49
4.2.1.3	Studienauswahl und Datengewinnung	49
4.2.1.4	Statistische Analyse	51
4.2.2	Ergebnisse	51
4.2.2.1	Studienauswahl und Merkmale der Probanden.....	51
4.2.2.2	Ergebnisse der Meta-Analyse	53
4.2.2.2.1	Das dominante Modell	53
4.2.2.2.2	Das rezessive Modell.....	54
4.2.2.2.3	Publikationsbias.....	55
4.2.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	57
4.2.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	60
4.2.2.2.5.1	Asiatische Subgruppenanalyse	60
4.2.2.2.5.2	Kaukasische Subgruppe.....	63
4.3	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie	68
4.3.1	Material und Methoden	69
4.3.1.1	Literatursuche.....	69
4.3.1.2	Einschlusskriterien	69
4.3.1.3	Studienauswahl und Datengewinnung	70
4.3.1.4	Statistische Analyse	72
4.3.2	Ergebnisse	72
4.3.2.1	Studienauswahl und Merkmale der Probanden.....	72
4.3.2.2	Ergebnisse der Meta-Analyse	72
4.3.2.2.1	Das dominante Modell	72
4.3.2.2.2	Das rezessive Modell.....	73
4.3.2.2.3	Publikationsbias.....	74
4.3.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	76
4.3.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	76
4.3.2.2.5.1	Asiatische Subgruppe	77

4.3.2.2.5.2	Kaukasische Subgruppe.....	80
4.4	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen des Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie	84
4.4.1	Material und Methoden	85
4.4.1.1	Literatursuche.....	85
4.4.1.2	Einschlusskriterien	85
4.4.1.3	Studienauswahl und Datengewinnung	85
4.4.1.4	Statistische Analyse	88
4.4.2	Ergebnisse	88
4.4.2.1	Studienauswahl und Merkmale der Probanden	88
4.4.2.2	Ergebnisse der Meta-Analyse	88
4.4.2.2.1	Das dominante Modell	88
4.4.2.2.2	Das rezessive Modell.....	90
4.4.2.2.3	Publikationsbias.....	92
4.4.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	94
4.4.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	100
4.4.2.2.5.1	Die kaukasische Subgruppe.....	100
4.4.2.2.5.2	Die asiatische Subgruppe	105
4.5	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie	111
4.5.1	Material und Methoden	112
4.5.1.1	Literatursuche.....	112
4.5.1.2	Einschlusskriterien	112
4.5.1.3	Studienauswahl und Datengewinnung	112
4.5.1.4	Statistische Analyse	114
4.5.2	Ergebnisse	114
4.5.2.1	Studienauswahl und Merkmale der Probanden	114
4.5.2.2	Ergebnisse der Meta-Analyse	114
4.5.2.2.1	Das dominante Modell	114
4.5.2.2.2	Das rezessive Modell.....	115
4.5.2.2.3	Publikationsbias.....	116
4.5.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	117
4.5.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	120
4.6	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pro12Ala Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie	121
4.6.1	Material und Methoden	122
4.6.1.1	Literatursuche.....	122

4.6.1.2	Einschlusskriterien	123
4.6.1.3	Studienauswahl und Datengewinnung	123
4.6.1.4	Statistische Analyse	126
4.6.2	Ergebnisse	126
4.6.2.1	Studienauswahl und Merkmale der Probanden	126
4.6.2.2	Ergebnisse der Meta-Analyse	126
4.6.2.2.1	Das dominante Modell	126
4.6.2.2.2	Das rezessive Modell.....	127
4.6.2.2.3	Publikationsbias.....	128
4.6.2.2.4	Sensitivitätsanalyse.....	130
4.6.2.2.5	Subgruppenanalyse.....	134
4.6.2.2.5.1	Die asiatische Subgruppe	134
5	Diskussion.....	141
5.1	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie.....	141
5.2	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T174M-Polymorphismus des AGT-Gens und der essentiellen Hypertonie	143
5.3	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie	146
5.4	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie	148
5.5	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie	150
5.6	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie	152
5.7	Ausblick.....	155
	Literaturverzeichnis.....	X
	Danksagung.....	XXIII
	Lebenslauf.....	XXIV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathophysiologie der essenziellen arteriellen Hypertonie.....	21
Abbildung 2:	Flussdiagramm C344T CYP11B2.....	30
Abbildung 3:	Forrest plot dominant model C344T CYP11B2.....	33
Abbildung 4:	Forrest plot recessive model C344T CYP11B2	34
Abbildung 5:	Funnel plot dominant model C344T CYP11B2.....	35
Abbildung 6:	Funnel plot recessive model C344T CYP11B2	36
Abbildung 7:	Forrest plot dominant model including hwe not conform studies C344T CYP11B2	37
Abbildung 8:	Funnel plot dominant model including hwe not conform studies C344T CYP11B2	38
Abbildung 9:	Forrest plot recessive model including hwe not conform studies C344T CYP11B2	39
Abbildung 10:	Funnel plot recessive model including hwe not conform studies C344T CYP11B2	40
Abbildung 11:	Forrest plot dominant model Asian subgroup C344T CYP11B2.....	41
Abbildung 12:	Funnel plot dominant model Asian subgroup C344T CYP11B2.....	42
Abbildung 13:	Forrest plot recessive model Asian subgroup C344T CYP11B2	43
Abbildung 14:	Funnel plot recessive model Asian subgroup C344T CYP11B2	44
Abbildung 15:	Forrest plot dominant model Caucasian subgroup C344T CYP11B2	45
Abbildung 16:	Forrest plot recessive model Caucasian subgroup C344T CYP11B2.....	46
Abbildung 17:	Flussdiagramm AGT T174M.....	50
Abbildung 18:	Forrest plot dominant model T174M AGT Gen	54
Abbildung 19:	Forrest plot recessive model T174M AGT Gen.....	55
Abbildung 20:	Funnel plot dominant model T174M AGT Gen.....	56
Abbildung 21:	Funnel plot recessive model T174M AGT Gen	56
Abbildung 22:	Forrest plot dominant model including hwe not conform studies T174M AGT Gen	57
Abbildung 23:	Funnel plot dominant model including hwe not conform studies T174M AGT Gen	58
Abbildung 24:	Forrest plot recessive model including hwe not conform studies T174M AGT Gen	59
Abbildung 25:	Funnel plot recessive model including hwe not conform studies T174M AGT Gen	60
Abbildung 26:	Forrest plot dominant model Asian subgroup T174M AGT Gen	61

Abbildung 27:	Funnel plot dominant model Asian subgroup T174M AGT Gen	61
Abbildung 28:	Forrest plot recessive model Asian subgroup T174M AGT Gen.....	62
Abbildung 29:	Funnel plot recessive model Asian subgroup T174M AGT Gen.....	63
Abbildung 30:	Forrest plot dominant model Caucasian subgroup T174M AGT Gen	64
Abbildung 31:	Funnel plot dominant model Caucasian subgroup T174M AGT Gen	65
Abbildung 32:	Forrest plot recessive model Caucasian subgroup T174M AGT Gen.....	66
Abbildung 33:	Funnel plot recessive model Caucasian subgroup T174M AGT Gen.....	66
Abbildung 34:	Flussdiagramm T8590C CYP4A11	71
Abbildung 35:	Forrest plot dominant model T8590C CYP4A11	73
Abbildung 36:	Forrest plot recessive model T8590C CYP4A11.....	74
Abbildung 37:	Funnel plot dominant model T8590C CYP4A11.....	75
Abbildung 38:	Funnel plot recessive model T8590C CYP4A11	75
Abbildung 39:	Forrest plot dominant model Asian subgroup T8590C CYP4A11	77
Abbildung 40:	Funnel plot dominant model Asian subgroup T8590C CYP4A11.....	78
Abbildung 41:	Forrest plot recessive model Asian subgroup T8590C CYP4A11.....	79
Abbildung 42:	Funnel plot recessive model Asian subgroup T8590C CYP4A11	79
Abbildung 43:	Forrest plot dominant model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11	80
Abbildung 44:	Funnel plot dominant model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11	81
Abbildung 45:	Forrest plot recessive model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11.....	82
Abbildung 46:	Funnel plot recessive model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11	82
Abbildung 47:	Flussdiagramm Gly460Trp Alpha-adducin Gen.....	86
Abbildung 48:	Forrest plot dominant model Gly460Trp Alpha-Adducin.....	90
Abbildung 49:	Forrest plot recessive model Gly460Trp Alpha-Adducin	92
Abbildung 50:	Funnel plot dominant model Gly460Trp Alpha-Adducin.....	93
Abbildung 51:	Funnel plot recessive model Gly460Trp Alpha-Adducin	93
Abbildung 52:	Forrest plot dominant model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	96
Abbildung 53:	Funnel plot dominant model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	97
Abbildung 54:	Forrest plot recessive model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	99
Abbildung 55:	Funnel plot recessive model including hwe not-conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	100
Abbildung 56:	Forrest plot dominant model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	101
Abbildung 57:	Funnel plot dominant model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	102

Abbildung 58:	Forrest plot recessive model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	103
Abbildung 59:	Funnel plot recessive model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	104
Abbildung 60:	Forrest plot dominant model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	106
Abbildung 61:	Funnel plot dominant model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	107
Abbildung 62:	Forrest plot recessive model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	108
Abbildung 63:	Funnel plot recessive model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	109
Abbildung 64:	Flussdiagramm A1298C MTHFR.....	113
Abbildung 65:	Forrest plot dominant model A1298C MTHFR.....	115
Abbildung 66:	Forrest plot recessive model A1298C MTHFR.....	116
Abbildung 67:	Funnel plot dominant model A1298C MTHFR.....	116
Abbildung 68:	Funnel plot recessive model A1298C MTHFR.....	117
Abbildung 69:	Forrest plot dominant model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR.....	118
Abbildung 70:	Funnel plot dominant model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR.....	118
Abbildung 71:	Forrest plot recessive model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR.....	119
Abbildung 72:	Funnel plot recessive model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR.....	120
Abbildung 73:	Flussdiagramm Pro12Ala PPAR-gamma.....	124
Abbildung 74:	Forrest plot dominant model Pro12Ala PPAR gamma.....	127
Abbildung 75:	Forrest plot recessive model Pro12Ala PPAR gamma.....	128
Abbildung 76:	Funnel plot dominant model Pro12Ala PPAR gamma.....	129
Abbildung 77:	Funnel plot recessive model Pro12Ala PPAR gamma.....	130
Abbildung 78:	Forrest plot dominant model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma.....	131
Abbildung 79:	Funnel plot dominant model hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma....	132
Abbildung 80:	Forrest plot recessive model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma.....	133
Abbildung 81:	Funnel plot recessive model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma.....	134
Abbildung 82:	Forrest plot dominant model Asian subgroup Pro12Ala PPARgamma.....	136
Abbildung 83:	Funnel plot dominant model Asian subgroup Pro12Ala PPARgamma.....	137
Abbildung 84:	Forrest plot recessive model Asian subgroup Pro12Ala PPAR gamma.....	138
Abbildung 85:	Funnel plot recessive model Asian subgroup Pro12Ala PPAR gamma.....	139

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der arteriellen Hypertonie nach Graden.....	20
Tabelle 2:	Merkmale der Studien C344T CYP11B2.....	31
Tabelle 3:	HWE-nicht konforme Studien C344T CYP11B2	36
Tabelle 4:	Merkmale der Studien AGT T174M.....	52
Tabelle 5:	HWE nicht-konforme Studien T174M AGT Gen.....	57
Tabelle 6:	Merkmale der Studien T8590C CYP4A11	72
Tabelle 7:	Sequentielles Weglassen von einzelnen Studien T8590C CYP4A11	76
Tabelle 8:	Merkmale der Studien Gly460Trp Alpha-Adducin Gen.....	87
Tabelle 9:	HWE nicht-konforme Studien Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	94
Tabelle 10:	Merkmale der Studien kaukasischen Subgruppe Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	101
Tabelle 11:	Merkmale der Studien der asiatischen Subgruppe Gly460Trp Alpha-Adducin Gen	105
Tabelle 12:	Merkmale der Studien A1298C MTHFR.....	113
Tabelle 13:	Merkmale HWE nicht-konforme Studien A1298C MTHFR.....	117
Tabelle 14:	Merkmale der Studien Pro12Ala PPAR-gamma.....	125
Tabelle 15:	HWE-nicht konforme Studien Pro12Ala PPAR-gamma	130
Tabelle 16:	Merkmale der Studien der asiatischen Subgruppe Pro12Ala PPAR gamma	135

1 Zusammenfassung

Die essentielle Hypertonie ist ein seriöses weltweites Gesundheitsproblem mit jährlich rund 9,4 Millionen Todesfälle.

Seit den 1990er Jahren wurden immer mehr Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen einem bestimmten Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie untersuchten. Dies mit dem Hintergrundziel ein Genotyp zu identifizieren, das zur essentiellen Hypertonie prädisponiert. Durch ein genetisches Screening könne man dann eine Risikopopulation identifizieren und frühzeitig prophylaktisch behandeln.

Für einen gleichen Polymorphismus zeigten die Ergebnisse der publizierten Studien oft Inkonsistenzen.

In dieser Doktorarbeit wurden sechs Polymorphismen ausgewählt und eine Meta-Analyse jeweils durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen diesen Polymorphismen und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen.

Diese Polymorphismen sind die folgenden: C344T des CYP11B2 Gens; T174M des AGT Gens; T8590C des CYP4A11 Gens; Gly460Trp des Alpha-Adducin Gens; A1298C des MTHFR Gens; Pro12Ala des PPAR gamma Gens.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2 Gens und der essentiellen Hypertonie wurden insgesamt 26 Studien eingegliedert (8201 Fälle und 6320 Kontrolle). Weder im dominanten noch im rezessiven Modell konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2 Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden (dominant model CC vs CT+TT: OR=1,01; P=0,94; CI=0,90-1,13 ; recessive model TT vs CC+CT : OR=0,91 ; P=0,06 ; CI=0,83-1,01). Die Subgruppenanalyse mit Stratifizierung nach Ethnizität zeigte in den asiatischen und in den kaukasischen Subgruppe keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2 Gens und der essentiellen Hypertonie.

Diese Meta-Analyse weist auf eine fehlende Assoziation zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2 Gens und der essentiellen Hypertonie hin.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie wurden 13 Studien eingeschlossen, was 2994 Fälle und 2653 Kontrolle darstellt. Weder im dominanten noch im rezessiven Modell konnte eine statistisch signifikante Assoziation festgestellt werden (dominant model TT vs CC+CT: OR=0,89; P= 0,46 >5% ; 95% CI = 0,66 to 1,21; recessive model CC vs TT+CT : OR=0,80 ; P = 0,09 >5%, 95% CI = 0,62 to 1,03). Die Subgruppenanalyse mit Stratifizierung nach Ethnizität zeigte kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Assoziation

zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie in der kaukasischen Subgruppe und im dominanten Modell der asiatischen Subgruppe. Im rezessiven Modell der asiatischen Subgruppe wurde allerdings ein statistisch signifikantes negatives Ergebnis festgestellt.

Anhand dieser Meta-Analyse kann man behaupten, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie wurden 9 Studien in der Meta-Analyse involviert, was 7110 Fälle und 5282 Kontrolle repräsentiert. Im dominanten Modell wurden eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt (dominant model TT vs TC+CC: OR=1,20 ; P=0,04% < 5% ; CI=1,01-1,43). Im rezessiven Modell zeigte sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie (recessive model CC vs TT+TC OR=0,99; P=0,98 > 5% ; CI=0,60-1,65). In der Subgruppenanalyse mit Stratifizierung nach Ethnizität konnte nur im rezessiven Modell der kaukasischen Subgruppe eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden. Es konnte ansonsten in der restlichen Subgruppenanalyse keine statistisch signifikante Assoziation festgestellt werden.

Anhand dieser Meta-Analyse kann man behaupten, dass es eine positive statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell gibt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-adducin Gens und der essentiellen Hypertonie wurden in der Meta-Analyse 55 Publikationen eingegliedert, was insgesamt 24174 Fälle und 26089 Kontrolle darstellt. Im dominanten und im rezessiven Modell konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-adducin Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden (dominant model GG vs GT+TT: OR=1,04; P=0,42; CI=0,95-1,13; recessive model TT vs GT+GG; OR=1,08; P=0,08; CI=0,99 to 1,18). In der Subgruppenanalyse zeigte sich nur im rezessiven Modell der asiatischen Subgruppe einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-adducin Gens und der essentiellen Hypertonie.

Im Anbetracht der gesamten Ergebnissen zeigt sich kein Hinweis einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-adducin Gens und der essentiellen Hypertonie.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR Gens und der essentiellen Hypertonie wurden 4 Studien in der Meta-Analyse einbezogen, was insgesamt 879 Fälle

und 852 Kontrolle repräsentiert. Weder im dominanten noch im rezessiven Modell konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden (dominant model AA vs AC+CC; OR=0,90; P=0,34; CI=0,75-1,10 ; recessive model CC vs AA+AC ; OR= 1,06 ; P=0,79 ; CI=0,77 to 1,45). Wegen einer zu geringen Studienzahl konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden.

Diese Meta-Analyse zeigt, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus Pro12Ala des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie wurden 15 Publikationen in der Meta-Analyse einbezogen, was insgesamt 3231 Fälle und 3699 Kontrolle involviert. Sowohl im dominanten Modell (ProPro vs ProAla+AlaAla : OR=0,77 ; P= 0,007 <5%, 95% CI=0,61- 0,97) als auch im rezessiven Modell (AlaAla vs ProPro+ProAla : OR=0,54 ; P=0,001 <5%, 95% CI=0,40 -0,73) wurde ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Pro12Ala des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt. In der asiatischen Subgruppenanalyse zeigte sich auch eine statistisch signifikante negative Assoziation.

Anhand dieser Meta-Analyse kann man behaupten, dass es einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Pro12Ala des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

Summary

Essential hypertension is a serious global health problem with approximately 9.4 million deaths per year.

Since the 1990s, an increasing number of case-control studies have been conducted to investigate the association between a particular polymorphism and essential hypertension. This was done with the background aim of identifying a genotype that predisposes to essential hypertension. Genetic screening could in the future help identify a risk population and help provide early prophylactic treatment.

For the same polymorphism, the results of published studies often showed inconsistencies.

In this thesis, six polymorphisms were selected and a meta-analysis was performed on each of them to investigate the association between these polymorphisms and essential hypertension.

These polymorphisms are the following: C344T of the CYP11B2 gene; T174M of the AGT gene; T8590C of the CYP4A11 gene; Gly460Trp of the alpha-adducin gene; A1298C of the MTHFR gene; Pro12Ala of the PPAR gamma gene.

To investigate the association between the C344T polymorphism of the CYP11B2 gene and essential hypertension, a total of 26 studies were included (8201 cases and 6320 controls). Neither the dominant nor the recessive model showed a statistically significant association between polymorphism C344T of the CYP11B2 gene and essential hypertension (dominant model CC vs CT+TT: OR=1.01; P=0.94; CI=0.90-1.13 ; recessive model TT vs CC+CT : OR=0.91 ; P=0.06 ; CI=0.83-1.01). Subgroup analysis with stratification by ethnicity showed no statistically significant association between polymorphism C344T of the CYP11B2 gene and essential hypertension in the Asian and Caucasian subgroups.

This meta-analysis indicates a lack of association between polymorphism C344T of the CYP11B2 gene and essential hypertension.

To investigate the association between the T174M polymorphism of the AGT gene and essential hypertension, 13 studies were included, representing 2994 cases and 2653 controls. No statistically significant association was found in either the dominant or recessive model (dominant model TT vs CC+CT: OR=0.89; P= 0.46 >5% ; 95% CI = 0.66 to 1.21; recessive model CC vs TT+CT : OR=0.80 ; P = 0.09 >5%, 95% CI = 0.62 to 1.03). Subgroup analysis with stratification by ethnicity showed no evidence of a statistically significant association between the T174M polymorphism of the AGT gene and essential hypertension in the Caucasian subgroup and in the dominant model of the Asian subgroup. However, in the recessive model of the Asian subgroup, a statistically significant negative result was found.

Based on this meta-analysis, it can be argued that there is no statistically significant association between the T174M polymorphism of the AGT gene and essential hypertension.

To investigate the association between the T8590C polymorphism of the CYP4A11 gene and essential hypertension, 9 studies were involved in the meta-analysis, representing 7110 cases and 5282 controls. In the dominant model, a statistically significant positive association was found between the T8590C polymorphism of the CYP4A11 gene and essential hypertension (dominant model TT vs TC+CC: OR=1.20 ; P=0.04% < 5% ; CI=1.01-1.43). In the recessive model, there was no evidence of a statistically significant association between the T8590C polymorphism of the CYP4A11 gene and essential hypertension (recessive model CC vs TT+TC OR=0.99; P=0.98 > 5% ; CI=0.60-1.65). In the subgroup analysis with stratification by ethnicity, a statistically significant positive association between the T8590C polymorphism of the CYP4A11 gene and essential hypertension was only found in the recessive model of the Caucasian subgroup. Otherwise, no statistically significant association could be found in the remaining subgroup analysis.

Based on this meta-analysis, it can be claimed that there is a positive statistically significant association between the T8590C polymorphism of the CYP4A11 gene and essential hypertension in the dominant model.

To investigate the association between the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene and essential hypertension, 55 publications were included in the meta-analysis, representing a total of 24174 cases and 26089 controls. No statistically significant association between the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene and essential hypertension was found in the dominant and recessive models (dominant model GG vs GT+TT: OR=1.04; P=0.42; CI=0.95-1.13; recessive model TT vs GT+GG; OR=1.08; P=0.08; CI=0.99 to 1.18). In the subgroup analysis, only the recessive model of the Asian subgroup showed a statistically significant positive association between the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene and essential hypertension.

Considering the overall results, there is no evidence of a statistically significant association between the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene and essential hypertension.

To investigate the association between the A1298C polymorphism of the MTHFR gene and essential hypertension, 4 studies were included in the meta-analysis, representing a total of 879 cases and 852 controls. Neither the dominant nor the recessive model showed a statistically significant association between the A1298C polymorphism of the MTHFR gene and essential hypertension (dominant model AA vs AC+CC; OR=0.90; P=0.34; CI=0.75-1.10 ; recessive model CC vs AA+AC ; OR= 1.06 ; P=0.79 ; CI=0.77 to 1.45). Due to a too small number of studies, no subgroup analysis could be performed.

This meta-analysis shows that there is no statically significant association between the Polymorphism A1298C of the MTHFR gene and essential hypertension.

To investigate the association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma gene and essential hypertension, 15 publications were included in the meta-analysis, involving a total of 3231 cases

and 3699 controls. In both the dominant model (ProPro vs ProAla+AlaAla : OR=0.77 ; P= 0.007 <5%, 95% CI=0.61- 0.97) and the recessive model (AlaAla vs ProPro+ProAla : OR=0.54 ; P=0.001 <5%, 95% CI=0.40 -0.73), a statistically significant negative association was found between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma gene and essential hypertension. The Asian subgroup analysis also showed a statistically significant negative association.

Based on this meta-analysis, it can be claimed that there is a statistically significant negative association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma gene and essential hypertension.

2 Einleitung

2.1 Die essentielle Hypertonie

2.1.1 Epidemiologische Fakten

Die essentielle Hypertonie, auch arterielle Hypertonie genannt, ist ein seriöses weltweites Gesundheitsproblem. Die arterielle Hypertonie ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor (Lancet 2017). Es sind nämlich weltweit jährlich rund 9,4 Millionen Todesfälle, die auf einem erhöhten Blutdruck zurückzuführen sind. Dazu sind 58,3 % der weltweiten Todesfälle durch hämorrhagische Schlaganfälle und 54,5 % der weltweiten Todesfälle durch ischämische Herzkrankheiten als direkte Folge eines Bluthochdrucks zurückzuführen (Forouzanfar 2017).

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie hat sich in den letzten 30 Jahren verdoppelt und ist von rund 650 Millionen Hypertoniker auf 1,28 Milliarden gestiegen, laut eine Langzeitanalyse eines großen internationalen Forscherteams, die sogenannte „Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration“. Die Analyse von Daten aus mehr als 1.200 Studien mit 104 Millionen Teilnehmern aus 184 Ländern, die 99% der Weltbevölkerung darstellen, ergab, dass die Anzahl der 30- bis 79-Jährigen Hypertoniker von geschätzt 331 Millionen Frauen und 317 Millionen Männern im Jahr 1990 auf 626 Millionen Frauen und 652 Millionen Männer 2019 gestiegen ist (Ezzati M 2021).

Wenn die Hypertonierate in den Industrieländer in den letzten Jahren tendenziell gesunken sind, sind Hypertonierate in den Entwicklungsländer weiter gestiegen. Diese Diskrepanz beruht auf einen schlechteren Zugang zur Gesundheitsversorgung und eine ärmere Primärversorgung. Trotz pharmakologischer Fortschritte und Optimierung der antihypertensiven Therapie bleibe die Mehrheit der Hypertoniker weltweit unerkant oder unbehandelt. Im Jahre 2021 waren in der Tat weltweit 41% der Frauen und 51% der Männer mit Hypertonie nicht diagnostiziert und 53% der betroffenen Frauen und 62% der Männer wurden nicht behandelt (Nguyen 2021, Ezzati M 2021).

2.1.2 Definition, Diagnose und Pathophysiologie

Zwei Formen der arteriellen Hypertonie sind zu unterscheiden: die primäre Hypertonie - auch essentielle Hypertonie genannt - und die sekundäre Hypertonie. Die essentielle Hypertonie macht 90% der hypertensiven Fälle aus (Gosh 2013). Wenn die sekundäre Hypertonie durch andere Erkrankungen verursacht wird, wie zum Beispiel eine renale Insuffizienz, vaskuläre Pathologien, ein Phäochromozytom oder einen Hyperaldosteronismus, hat die essentielle Hypertonie keine klare identifizierbare Ursache (Carretero und Oparil 2000). Die Definition und die Einteilung der Graden der Hypertonie wurden in den

letzten Jahren mehrmals angepasst. Aktuell wird nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2018 eine Hypertonie Grad I ab Blutdruckwerte >140/90mmHg diagnostiziert. Dies ist allerdings keine weltweite Norm. Die US-Leitlinie 2017 definiert nämlich bereits Blutdruckwerte >130/80mmHg als eine Hypertonie Grad I.

Die Hypertonie wird nach Graden eingeteilt (siehe Tabelle 1, Herold 2021).

Tabelle 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach Graden

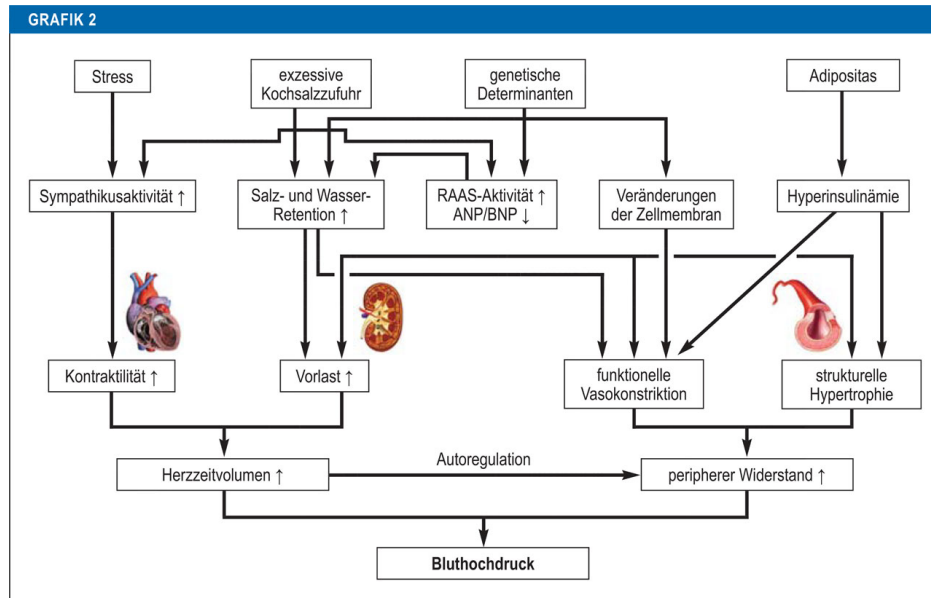
Tabelle 1 : Einteilung der arteriellen Hypertonie nach Graden	
Optimal	<120/80 mmHg
Normal	<130/85 mmHg
Hoch-normal	130/85–139/89 mmHg
Hypertonie Grad I	140/90–159/99 mmHg
Hypertonie Grad II	160/100–179/109 mmHg
Hypertonie Grad III	≥180/110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥140 mmHg systolisch, <90 mmHg diastolisch

Die Diagnosestellung und Feststellung des Schweregrades einer arteriellen Hypertonie erfolgt durch eine wiederholte Blutdruckmessung an beiden Armen zu verschiedene Zeitpunkte. Die Messungen sollten beim sitzenden Patient und erst nach einer Ruhephase von 3–5 Minuten erfolgen. Dabei sind optimale Bedingungen, wie die Benutzung einer zum Oberarmumfang passenden Manschettengrösse, die Messung auf Herzhöhe und die Messung in entspannter Sitzposition, einzuhalten. Gegebenfalls kann ergänzend eine 24h-Blutdruckmessung erfolgen. Eine Labordiagnostik (Harnstatus, Kreatinin im Serum, Serumelektrolyte, Blutzucker, Cholesterin, Triglyzeride unter anderem) wird routinemässig auch durchgeführt. Nach anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen) wird auch untersucht. Bei therapierefraktärer arteriellen Hypertonie sollte eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen und therapiert werden.

In den meisten Fällen wird die Diagnose einer essentiellen Hypertonie wegen dem asymptomatischen Beginn zu spät gestellt. Die Wichtigkeit einer regelmässigen Vorsorgeuntersuchung mit Blutdruck-Messung an beiden Armen kann man nie oft genug betonen.

Pathophysiologisch ergibt sich einen Blutdruckanstieg aus einem erhöhten Herzzeitvolumen, einem erhöhten Gefäßwiderstand oder aus der Kombination beides. Eine Regulation des Blutdruckes erfolgt wiederum in individuell unterschiedlicher Ausprägung über hämodynamische, nervale, humorale und

renale Mechanismen, wie es in der Grafik 2, dargestellt ist (Deutsche Ärzteblatt). Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Erhöhung des peripheren Widerstandes sowie der Gefäßsteifigkeit, was hauptsächlich die Hypertonie im hohen Alter verursacht. Dies kann sich klinisch als isolierte systolische Hypertonie (Wallace 2007) manifestieren.



Pathophysiologie der essenziellen arteriellen Hypertonie. Verschiedene hämodynamische, nervale, humorale und renale Mechanismen führen zu einer Steigerung von Herzzeitvolumen und/oder peripherem Widerstand. Das Produkt dieser beiden hämodynamischen Variablen bestimmt die Höhe des Blutdrucks. ANP: atriales natriuretisches Peptid; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Abbildung 1: Pathophysiologie der essenziellen arteriellen Hypertonie

2.2 Die Ursachen der essenziellen Hypertonie

2.2.2 Allgemeine Risikofaktoren

Die arterielle Hypertonie gehört zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren (Feigin 2016). Es ist bekannt, dass die arterielle Hypertonie zur Entwicklung von Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Nierenversagen signifikant beiträgt (Arshad 2020). Der systolische Blutdruck ist der beste Prädiktor für Schlaganfall und KHK. Der Pulsdruck ist der beste Prädiktor für Herzinsuffizienz und Gesamtsterblichkeit (Herold 2021).

Die essenzielle Hypertonie ist theoretisch eine Ausschlussdiagnose, im Sinne eines erhöhten Blutdruckes ohne sekundäre Ursache. Ein primärer Hypertonus manifestiert sich in der Regel erst nach dem 30. Lebensjahr und ist multifaktorieller und polygener Genese. Der Körpergewicht, der sozioökonomische Status und der männliche Geschlecht üben einen positiven Einfluss auf die Häufigkeit des arteriellen Hypertonus aus. Andere begünstigende Faktoren wie Ernährungsfaktoren im Sinne von Übergewicht, Insulinresistenz, erhöhter Alkoholkonsum, vermehrte Kochsalzaufnahme, erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme sind auch bekannt. Stress, Rauchen, zunehmendes Alter, Immobilität spielen auch eine

wichtige Rolle in der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Sehr viele dieser Risikofaktoren sind Lebensstilparameter und somit veränderbar. Somit ergibt sich ein hohes Präventionspotenzial.

2.2.3 Die genetische Komponente

Die genetische Komponente der essentiellen Hypertonie ist schon seit mehreren Jahren bekannt. Zahlreiche Faktoren führen zu der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie. Hierunter versteht man Umweltfaktoren, genetische Faktoren und ihrer Kombinationen (Lifton et al 2001). Es wurde auch berichtet, dass 20-60% der interindividuellen Blutdruckvariation genetisch bestimmt ist (Kurtz und Spence 1993). Andere Quellen schätzen der genetische Einfluss auf die Blutdruckvariation eher auf 30-40% (Weder 2007, Kolovou 2014).

Mehr als 150 unterschiedlichen Gene, die in der Blutdruckregulation eine Rolle spielen, sind identifiziert worden (Kolovou 2015). Diese Gene sind in der Regulation von zahlreichen und vielfältigen Prozesse des menschlichen Körpers involviert. Dazu gehören neben Genen, die den Flüssigkeit- und Elektrolytshaushalt des Körpers regulieren, wie die berühmten Genen des RAAS-Systems (Aldosterone synthase gene, Angiotensin receptor gene, Renin gene) oder Gene, die die Expression von Natriumkanäle (ENAC gene) oder Kaliumkanäle (KCNMa potassium channel alpha gene) regulieren, weitere Gene, die die Regulation von sehr verschiedene Prozesse beeinflussen. Man findet neben Genen des Fettstoffwechsels (Adiponectin gene, PPARg gene, HMG-CoA-Reduktase gene), der Expression von Neuropeptide (neuropeptid y signal peptid gene), Gerinnungsaktivatoren (plasminogen activator gene) oder Hormonrezeptoren (G protein beta gene, catecholamine transporter gene), Genen, die die interzelluläre Kommunikation regulieren (Interleukine 6 gene, TNF alpha receptor 2 gene) oder die das Endothelsystem und die Bildung von Radikale (eNOS gene, NO synthase gene, NADPHoxidase gene) oder Wachstumsfaktoren (growth factor beta gene, Transforming growth factor beta 3 gene) beeinflussen. All diese Gene, um nur wenige zu nennen, spielen auch eine Rolle in der Regulation des Blutdrucks und somit in der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie.

Man hat sich im letzten Jahrhundert auch an den Polymorphismen dieser Genen und an deren genaueren Rolle in der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie interessiert. Zu diesem Zweck wurden in den letzten Jahren immer mehr Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. Für einen gleichen Polymorphismus kam es allerdings oft zu unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Assoziation des Polymorphismus mit der essentiellen Hypertonie und es konnte sehr oft in der wissenschaftlichen Litteratur zu keinem Konsens kommen. Um die verschiedenen Inkonsistenzen zu klären wurden systematische Reviews und Metaanalysen durchgeführt. Die ersten Meta-Analysen, die den Zusammenhang zwischen der essentiellen Hypertonie und bestimmten Polymorphismen untersuchten, wurden erst Ende der 1990er Jahre veröffentlicht.

Das Hintergrundziel all dieser Meta-Analysen ist die Identifikation eines Genotypes, das zur essentiellen Hypertonie prädisponiert. Damit könne man nämlich durch ein systematisches genetisches Screening eine Risikopopulation identifizieren und frühzeitig prophylaktisch behandeln, um bei denen die Entwicklung der essentiellen Hypertonie zu vermeiden. Durch eine sorgfältige Prävention könne man hierdurch die weltweite Mortalität senken.

2.3 Zielsetzung, Polymorphismenauswahl und Aufbau dieser Arbeit

Wie oben erwähnt, möchte man anhand von Meta-Analysen, die den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Polymorphismen und der essentiellen Hypertonie untersuchen, ein Genotyp identifizieren, um vorbeugend handeln zu können und um die Inzidenz der arteriellen Hypertonie und somit die weltweite Mortalität zu senken.

Die vorliegende Doktorarbeit wurde zu den gleichen Zwecken durchgeführt. Sechs Polymorphismen von sechs unterschiedlichen Genen wurden ausgewählt und deren Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie wurde statistisch untersucht.

Die Auswahl einer begrenzten Anzahl von Polymorphismen zeigte sich herausfordernd. In der elektronischen Datenbank Pubmed sind nämlich mehr als 300 verschiedenen Polymorphismen von unterschiedlichen Genen, die einen Einfluss auf der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie haben, beschrieben.

Mehrere Faktoren haben die Auswahl der Polymorphismen für diese Arbeit beeinflusst. Es war angestrebt, trotz einer begrenzten Anzahl an ausgewählten Polymorphismen, eine möglichst eklektische Sammlung an Polymorphismen zu haben, um die Vielfältigkeit der Genen die in der Blutdruckregulation involviert sind, widerzuspiegeln. Deswegen wurde die Auswahl der Polymorphismen nicht auf ein einziges Gen oder ein einziges pathophysiologisches System eingeschränkt und es wurden Polymorphismen aus mehreren Genen, die in verschiedenen Prozesse und in unterschiedlichen Körpersysteme tätig sind, ausgewählt.

Die Auswahl von den Polymorphismen wurde auch durch praktischen Gründen beeinflusst. Es sollten bei den ausgewählten Polymorphismen genügend Publikationen veröffentlicht und zugänglich sein, um eine Meta-Analyse durchführen zu können. Polymorphismen wie z.B. T594M des ENAC Gens oder FokIT/C des Vitamin D Gens, zeigten sich zwar sehr interessant, hatten leider nicht genügend veröffentlichten Publikationen und konnten daher nicht in dieser Doktorarbeit aufgenommen werden. Bei der Auswahl von Polymorphismen wurden auch Polymorphismen bevorzugt, die nur wenig oder mäßig untersucht worden sind. Daher wurden in dieser Arbeit keine Polymorphismen wie A1166C des AT1R Gens oder ACE I/D Gen, von denen es jeweils schon 135 und 81 Publikationen und multiplen Meta-Analysen gibt, ausgewählt.

Somit fiel die Auswahl auf Polymorphismen von Genen, die das Renin-Angiotension-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, wie das AGT Gen oder das Aldosteron-Synthase Gen, Polymorphismen von Genen, die die Aktivität wichtiger Enzyme des menschlichen Organismus beeinflussen, wie die Cytochrom-P450-Familie oder die Methylentetrahydrofolat-Reduktase, Polymorphismen von Genen, die die Funktion von nukleären Hormonrezeptoren beeinflussen, wie das PPAR Gamma Gen und auch Polymorphismen von Genen die für Zytosklettproteine kodieren, wie das Alpha-Adduktin Gen.

Diese Doktorarbeit stellt die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der essentiellen Hypertonie und den folgenden Polymorphismen vor :

- C344T des CYP11B2 Gens
- T174M des AGT Gens
- T8590C des CYP4A11 Gens
- Gly460Trp des Alpha-adducin Gens
- A1298C des MTHFR Gens
- Pro12Ala des PPAR gamma Gens

Diese Arbeit ist wie folgt aufgebaut. In einem ersten Teil wird anhand eines generischen Methodenteils erläutert, welcher Prozess zur Durchführung jeder systematischen Review und Meta-Analyse durchgegangen ist. Danach werden die Ergebnisse der sechs systematischen Reviews und Meta-Analysen präsentiert. Darauffolgend werden diese jeweiligen Ergebnisse diskutiert. Zuletzt ist eine Zusammenfassung und einen Ausblick zu finden, sowie ein ausführliches Literaturverzeichnis zu finden.

3 Material & Methoden

Im Bestreben systematisch zu arbeiten, wurde der gleiche Vorgang für jedes systematisches Review und jeder Meta-Analyse verfolgt. Aus Übersichtlichkeitsgründen und um Redundanzen zu vermeiden, wird es hier in der Form eines generischen Methodenteils dargestellt.

3.1 Literaturrecherche und systematisches Review

3.1.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte anhand der elektronischen Datenbank Pubmed. Die elektronische Datenbank Pubmed wurde bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, durchsucht. Suchbegriffe und die Suchbegriffkombination wurden zuvor definiert. Die Synonyme wurden entweder anhand der MeSH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert. Die Literaturrecherche konnte erst dann erfolgen.

3.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Die Publikation muss eine Fall-Kontroll-Studie sein, die den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht. Studien ohne Kontrollgruppe wurden automatisch ausgeschlossen.
- Hypertonie soll wie nachfolgend definiert sein : systolischer Wert ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Wert ≥ 90 mmHg (WHO).
- Es soll sich nur um Patienten handeln, die an einer essentiellen Hypertonie leiden. Studien die Probanden mit einer sekundären Hypertonie involvieren, wurden ausgeschlossen.
- Die Probanden sollen keine andere Komorbidität haben: Diabetiker, Schwangere, Patienten mit nephrologischen oder anderen Erkrankungen sollen ausgeschlossen werden.
- Die Stichprobengröße wurde nicht begrenzt.
- Wichtige Studiendaten (gentotypische und/oder allelische Frequenzen) sollen im Abstract oder im Volltext angegeben sein.
- Die Publikation muss entweder auf Deutsch, Englisch, Französisch oder Arabisch geschrieben sein.

Der Auswahlprozess der Studien für die Meta-Analyse wurde dann jeweils in ein Flussdiagramm zusammengefasst.

3.1.3 Datenextraktion

Folgende Informationen sind aus jeder Studie extrahiert worden : Name des Autors, Veröffentlichungsdatum, Region, ethnische Zugehörigkeit, Stichprobengröße, durchschnittliches Alter beider Gruppen, Anzahl der Frauen und der Männer in beiden Gruppen, Matching-Kriterien, Anzahl der Genotypen, Häufigkeiten der Allele, Genotypisierungsdaten und ob die genotypische Verteilung der Kontrollgruppe dem HWE entsprach.

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden wurden dann tabellarisch dargestellt.

3.2 Statistische Analyse und Meta-Analyse

3.2.1 Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Analyse erfolgte anhand der StatsDirect 3 Software.

Betrachten wir das Beispiel eines hypothetischen Gens XYZ mit M als dominantes Allel und m als rezessives Allel. In unserem Falle ist M das wild-type Majorallel und m das mutante Minorallel.

Das dominante Modell ist MM vs Mm+mm. Das rezessive Modell ist mm vs MM+Mm.

Die gepoolten odds ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (CI) sind im dominanten Modell und im rezessiven Modell berechnet worden.

Die Cochran-Q- und I²-Tests sind benutzt worden, um die statistische Heterogenität der Studien zu beurteilen.

Die Ergebnisse des I²-Tests, je nachdem ob sie kleiner als 25%, 50%, 75% waren, deuteten auf eine niedrige, moderate beziehungsweise hohe Heterogenität.

Ein Cochran-Q-P-Wert <5% wies auf eine Heterogenität hin und die gepoolte OR und CI wurden dann aus dem « random effect model » abgelesen. Wohingegen ein Cochran-Q-P-Wert >5% nicht gegen eine statistische Homogenität sprach, was die Benutzung des « fixed effect model » erlaubte. Eine gepoolte OR<1, OR=1, OR>1 wies auf eine Risikosenkung, weder Risikoerhöhung noch -senkung, beziehungsweise Risikoerhöhung hin.

Ein Konfidenzintervall, in dem 1 enthalten ist, sowie ein P-Wert $\geq 5\%$ sprach gegen eine statistische Signifikanz der Ergebnisse, während ein Konfidenzintervall, das keine 1 enthält und ein P-Wert $< 5\%$ auf eine statistische Signifikanz der Ergebnisse deutete.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium ist in allen Studien anhand des HWE-Online-Calculators der Seite wpcalc.com berechnet oder erneut geprüft worden. Ein $X^2 > 3,841$ (P-Wert $< 5\%$) ist als statistisch signifikanter Hinweis, dass die Kontrollgruppe nicht im Hardy-Weinberg-Equilibrium ist, interpretiert worden. Ein $X^2 < 3,841$ (P-Wert $> 5\%$) ist als statistisch signifikanter Hinweis, dass die Kontrollgruppe im Hardy-Weinberg-Equilibrium ist, interpretiert worden.

3.2.2 Publikationsbias, Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalyse

Die Symmetrie des Funnel-Plots und der Egger-Test wurden verwendet, um einen möglichen Publikationsbias zu untersuchen. Eine Asymmetrie des Funnel-Plots und ein P-Wert $< 5\%$ galten als Hinweis einer möglichen Publikationsverzerrung.

Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Stabilität der Ergebnisse zu untersuchen. Es wurde überprüft, ob eine Änderung der Einschlusskriterien das Ergebnis der Metaanalyse beeinflusst.

Letztendlich, um den Ausmaß des Einflusses des ethnischen Faktors auf den Ergebnisse zu untersuchen, ist eine Subgruppenanalyse durchgeführt worden. Wenn die Anzahl der Studienzahl es erlaubte, wurde eine Stratifizierung in z.B. asiatischen und kaukasischen Studien durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C344T Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist ein wichtiger Regulator des arteriellen Blutdrucks. Variationen auf der molekularen Ebene von Genen, die für Bestandteile des RAAS-Systems kodieren, wurden mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, wie der arteriellen Hypertonie, dem Myokardinfarkt und Formen der hypertensiven Kardiomyopathie (Sookoian 2006) assoziiert. Das RAAS-System reguliert unter anderem die Freisetzung von Aldosteron. Aldosteron ist eines der wichtigsten Hormone mit mineralkortikoider Wirkung. Es spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, indem es die Rückresorption von Natrium und die Ausscheidung von Kalium und Protonen moduliert. Ein chronisch erhöhter Aldosteron-Spiegel hat auf Dauer ungünstige Effekte. Dabei kann es unter anderem zu einer Hypertonie, Hypokaliämie, Alkalose oder einer Fibrose des Herz- und Nierengewebes kommen, mit der Folge eines chronischen Herz- und Nierenversagens (Andrew 2009).

Das CYP11B2-Gen befindet sich auf dem Chromosom 8. Es kodiert für die Synthese der Aldosteron-Synthase ein Enzym der Cytochrom P450 Familie. Die Aldosteron-Synthase reguliert die letzten Schritte der Aldosteronsynthese in der Zona glomerulosa der menschlichen Nebennierenrinde (Kawamoto 1992). Das Enzym katalysiert in der Tat die 11 β -Hydroxylase, die 18-Hydroxylase und die 18-Oxidase des 11-Desoxycorticosterons und somit seine Umwandlung in Aldosteron (Rassow 2008, Duale Reihe Biochemie).

Das CYP11B2-Gen und seine Rolle bei der Entwicklung der arteriellen Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen sind umfangreich untersucht worden. Der single nucleotide Polymorphismus C344T dieses Gens bewirkt eine Substitution von Cytosin zu Thymin an der 344 Position in der 5' distalen Promoterregion des CYP11B2-Gens. Der sNP ist als potentiell prädisponierender Faktor der essentiellen Hypertonie identifiziert worden (Yamada 2006). Dieser biallelische Polymorphismus wirkt sich auf die SF1-Bindungsstelle (steroidogenic factor-1 binding site) aus und beeinflusst die Expression von biosynthetischen Steroenzymen in der Nebennierenrinde (White 1995). Es wurde beobachtet, dass das C Allel mit einer fünffach erhöhten Affinität zum SF1 in vitro im Vergleich zum Allel T bindet (Bassett 2002). Dazu wurde das T Allel mit einem erhöhten Aldosteron-Plasma-Spiegel assoziiert und es wurde vermutet, dass es die „salt-sensitive“ Hypertonie begünstigt (Paillard 1999).

Der Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie ist immer wieder untersucht worden. Die wissenschaftliche Literatur kam dabei allerdings zu keinem Konsens. Manche Studien berichten über eine positive Assoziation zwischen dem 344T Allel und der arteriellen Hypertonie (Li 2014, Cheng 2009, Brand 1998, Davies 1999, Casiglia 2005), was allerdings durch andere Publikationen nicht bestätigt wurde (Schunkert 1999, Patel 2000). Andere Publikationen assoziieren das 344C Allel mit der arteriellen Hypertonie (Tamaki 1999).

Um diese Inkonsistenz zu klären, wurde dieses systematische Review und Meta-Analyse durchgeführt.

4.1.1 Material und Methoden

4.1.1.1 Literatursuche

Die Suche in der elektronischen Datenbank Pubmed nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, wurde bis Juli 2020 durchgeführt. Die Suchbegriffe waren folgende: "Aldosterone synthase", "Cytochrome P450", "CYP11B2", "rs1799998", "-344C-T", "C344T", "polymorphism", "single nucleotide polymorphism", "hypertension". Die Synonyme wurden anhand der MESH-Suche des Pubmed-Portals und der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert. Die Literaturrecherche erfolgte anhand folgender Suchbegriffkombination: ("Aldosterone synthase" OR "Cytochrome P-450 CYP11B2/genetics"[Mesh] OR "CYP11B2") AND ("rs1799998" OR "-344C-T" OR "C344T") AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] or "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND "Hypertension"[Mesh]. Hier konnten 78 Publikationen identifiziert werden.

Die Literatursuche mit der gleichen Suchbegriffkombination wurde Februar 2022 aktualisiert. Es wurden keinen neuen Publikationen identifiziert.

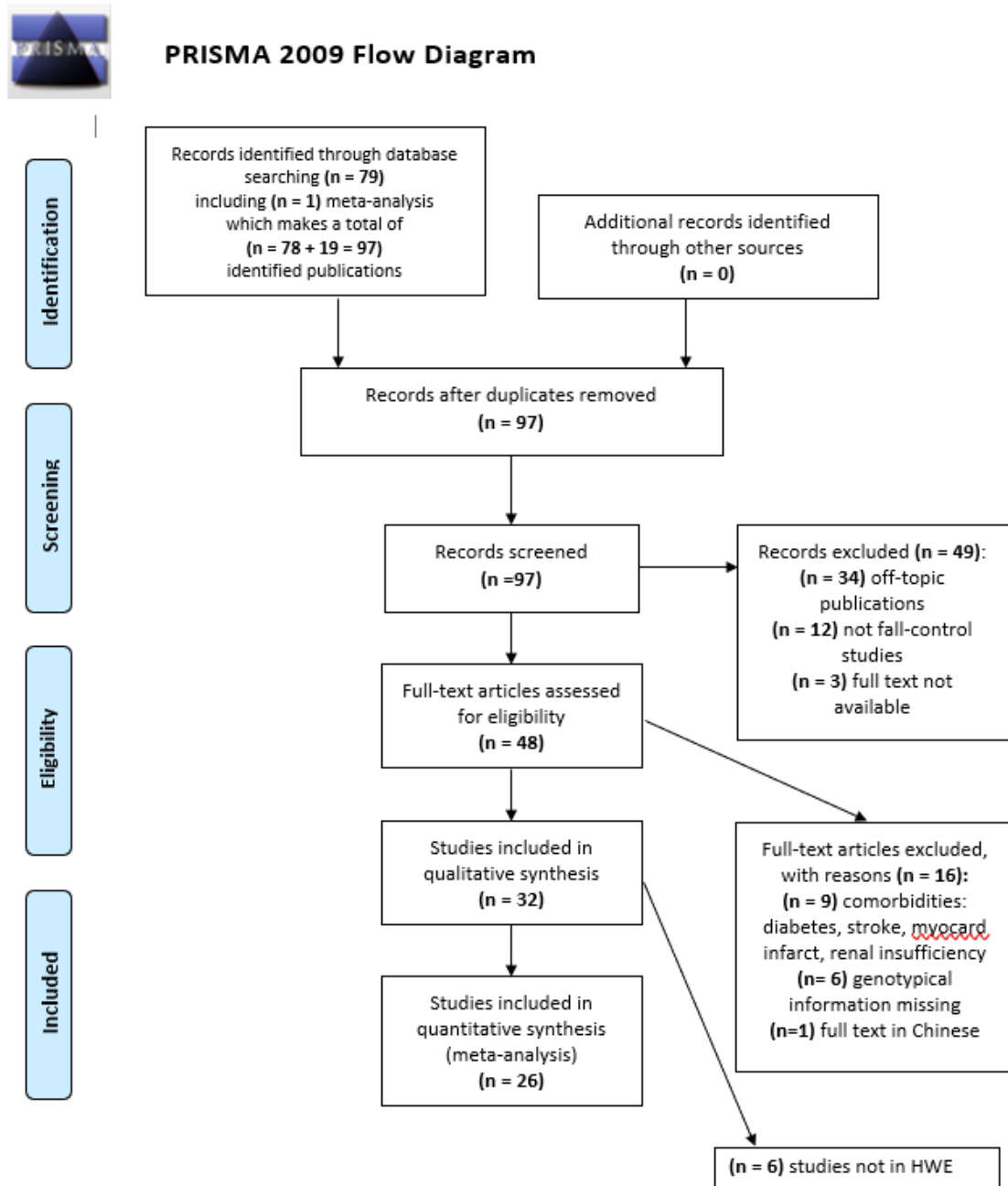
4.1.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien sind wie in Kapitel 2)1)b) definiert worden.

4.1.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

Durch die Literaturrecherche erfolgte die Identifizierung von 79 Publikationen, darunter eine Meta-Analyse, was die Anzahl der identifizierten Publikationen auf 97 erweiterte. Die Titel und Abstracts all dieser Publikationen sind gelesen worden. 74 Studien entsprachen den Einschlusskriterien nicht und wurden daher ausgeschlossen. Hierbei handelt es sich um 34 Studien, die off-topic waren, 12 Studien, die keine Fall-Kontroll-Studien waren, 3 Studien von denen der Volltext nicht verfügbar war, 9 Studien, in denen Probanden mit Komorbiditäten mitbeteiligt waren, 6 Studien mit ungenügendem genotypischen Datenmaterial und 1 Studie, deren Volltext auf Chinesisch war. Der Volltext der 31 restlichen

Studien wurde genauer gelesen. Nach dem Ausschluss von 6 Studien, deren Kontrollgruppe-Verteilung nicht dem HWE entsprach, konnten letztendlich 26 Studien in die Meta-Analyse einbezogen werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 2 fasst den Auswahlprozess zusammen.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMC Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Abbildung 2: Flussdiagramm C344T CYP11B2

Die Datenextraktion erfolgte gemäß Kapitel 2)1)c).

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Merkmale der Studien C344T CYP11B2

Author (year)	Country (ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (p-value)
		ET	NT	ET			NT			
				TT	TC	CC	TT	TC	CC	
Patnaik 2014	India (Indian)	246	274	105	81	18	151	52	4	0,845
Wang 2014	China (Chinese)	1090	700	512	459	105	302	314	71	0,421
Hsiao 2012	Taiwan (Chinese and Japanese)	1113	676	580	450	82	352	271	52	0,986
Chen 2011	China (Chinese)	510	510	261	216	31	269	206	35	0,599
Delles 2001	Germany (Caucasian)	55	65	15	29	11	20	27	18	0,174
Freitas 2007	Brazil (South-American)	82	78	22	48	12	28	36	14	0,683
Kurbanova 2010	Uzbekistan (Asian)	172	60	65	81	26	15	31	14	0,794
Gu 2004	China (Chinese)	503	503	237	227	39	236	214	53	0,665
Ban 2007	China (Chinese)	331	273	193	117	21	150	105	18	0,948
Hu 2007	China (Chinese)	96	99	45	42	9	37	53	9	0,103
Hua 2006	China (Chinese)	345	156	114	179	52	70	73	13	0,317
Li 2006	China (Chinese)	632	366	357	224	51	206	131	29	0,209
Sun 2004	China (Chinese)	147	110	63	69	15	53	47	10	0,927
Sun 2007	China (Chinese)	225	135	93	109	23	64	58	13	0,978
Niu 2007	China (Chinese)	182	189	77	84	21	89	84	16	0,538
Chen 2006	China (Chinese)	351	666	175	151	25	332	270	64	0,401
Yuan 2002	China (Chinese)	108	146	42	55	11	72	65	9	0,255
Wang 2004	China (Chinese)	106	98	58	41	7	52	42	4	0,206
Hu 2003	China (Chinese)	108	103	60	41	7	61	38	4	0,518
He 2007	China (Chinese)	398	303	204	163	31	176	115	12	0,2
Pan 2003	China (Chinese)	800	189	407	335	58	111	69	9	0,677
Tang 2006	China (Chinese)	271	267	152	105	14	179	78	10	0,68
Barr 2006	Scotland (Caucasian)	40	40	8	23	7	8	19	6	0,370
Zhu 2003B	UK (Black)	138	97	90	36	12	59	37	1	0,064
Zhu 2003W	UK (White)	96	95	22	56	18	19	52	24	0,34
Jiang 2005	China (Chinese)	56	122	34	19	3	66	47	9	0,874

ET: patients with essential hypertonie ; NT: normotensive controls

4.1.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2)2) beschrieben.

4.1.2 Ergebnisse

4.1.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 2 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 31 relevante Studien identifiziert worden. Davon wurden 5 weitere Studien ausgeschlossen, weil die Genotypverteilung der Kontrollgruppe nicht mit dem HWE konsistent war. Letztendlich wurden 26 Studien in die quantitative Meta-Analyse einbezogen, was insgesamt 8201 Fälle und 6320 Kontrollen darstellt. Diese Studien sind zwischen 2001 und 2014 veröffentlicht worden und umfassen 21 asiatische Studien, 4 europäische Studien und 1 südamerikanische Studie. Die Stichprobengrößen reichen von 40 bis 1113. 21 Studien wurden in asiatischen Populationen, 3 in einer kaukasischen Bevölkerung, 1 in einer südamerikanischen Population und 1 in einer europäischen Bevölkerung mit schwarzafrikanischen Vorfahren durchgeführt. Es ist verifiziert worden, dass die Genotypverteilungen der Kontrollgruppen aller eingeschlossenen Studien mit dem HWE konsistent sind. Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 2 dargestellt.

4.1.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für den C344T Polymorphismus des CYP11B2-Gens ist das wild-type Allel C und das mutante Allel T. Es ergibt sich CC vs CT+TT als dominantes Modell und TT vs CC+CT als rezessives Modell. Eine Meta-Analyse der Studien, eine Sensitivitätsanalyse und eine Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind jeweils im dominanten und im rezessiven Modell durchgeführt worden.

4.1.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist keine hohe Heterogenität festgestellt worden ($I^2 = 14,9\%$; Cochran-Q-P = $0,248 > 5\%$). Die Auswertung erfolgte von daher anhand des fixed effect model. Die gepoolte OR betrug 1,007 ($P = 0,94 > 5\%$; 95% CI = 0,90 to 1,13). Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell. Dieses Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. In Abbildung 3 ist der entsprechende Forest-Plot dargestellt.

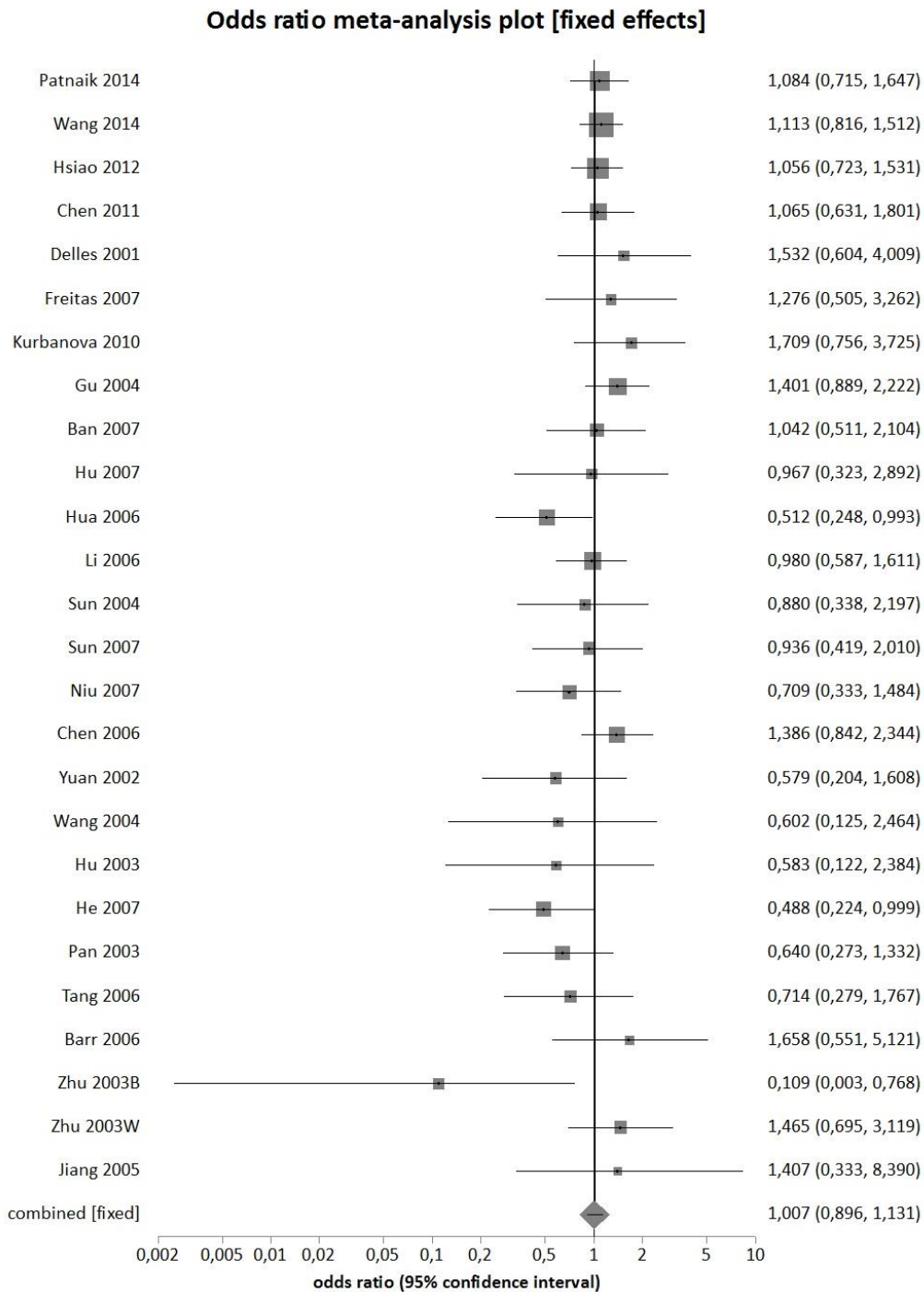


Abbildung 3: Forrest plot dominant model C344T CYP11B2

4.1.2.2.2 Das rezessive Modell

Für das rezessive Modell ist mit einer $I^2 = 40\%$ eine moderate Heterogenität festgestellt worden. Der Cochran-Q-P = 0,0197 <5% sprach gegen eine statistische Homogenität der Werte, weshalb die Beurteilung der Ergebnisse anhand des random effect model erfolgte. Die gepoolte OR betrug 0,91 ($P = 0,06 >5\%$; 95% CI = 0,83 to 1,01). Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus

C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell. Das Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. Der entsprechende Forest-Plot wurde in Abbildung 4 dargestellt.

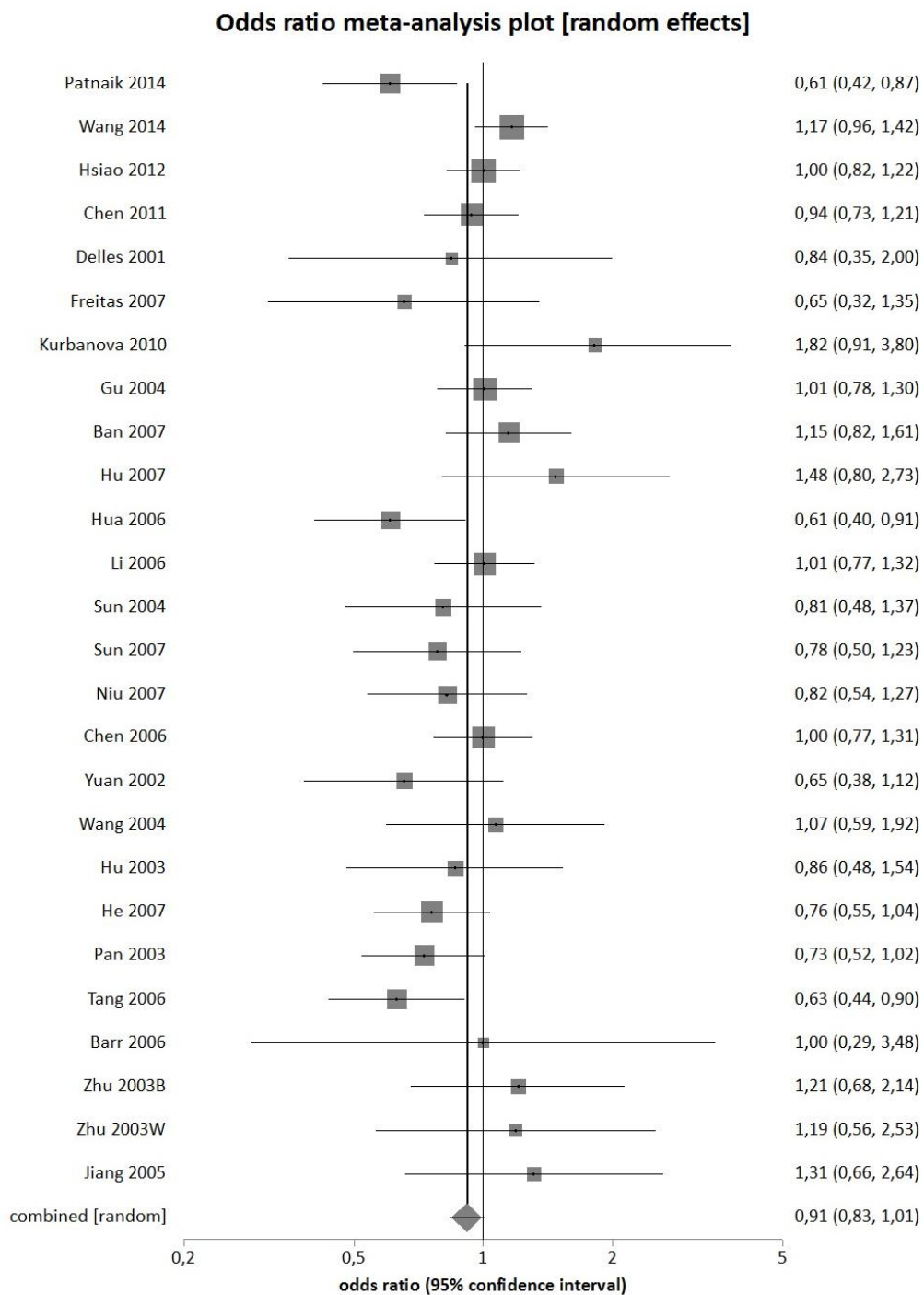


Abbildung 4: Forrest plot recessive model C344T CYP11B2

4.1.2.2.3 Publikationsbias

Im Egger-Test zeigte sich im dominanten Modell mit einem $P = 0,06 > 5\%$ kein Hinweis auf einen Publikationsbias, was sich durch die relative Symmetrie des entsprechenden Funnel-Plots in Abbildung 5 bestätigte.

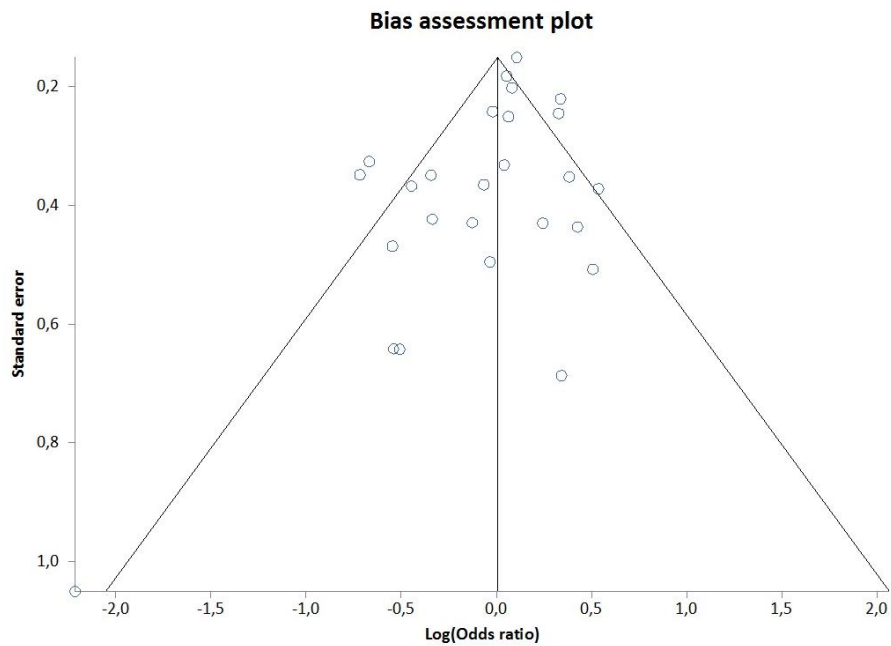


Abbildung 5: Funnel plot dominant model C344T CYP11B2

Im rezessiven Modell bestand mit einem $P = 0,52 > 5\%$ kein Hinweis auf eine Publikationsverzerrung. In Abbildung 7 ist der entsprechende Funnel-Plot dargestellt.

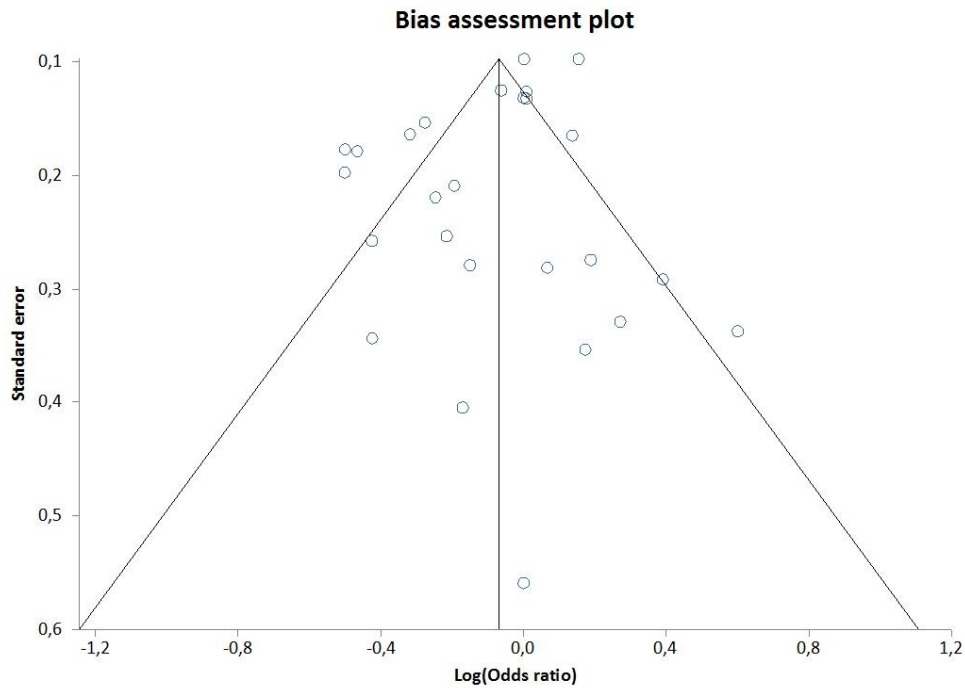


Abbildung 6: Funnel plot recessive model C344T CYP11B2

4.1.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, indem HWE-nicht konforme Studien in der Meta-Analyse eingeschlossen wurden. Die Merkmale dieser Studien sind in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3: HWE-nicht konforme Studien C344T CYP11B2

Author (year)	Country (ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (p-value)
		ET	NT	ET			NT			
				TT	TC	CC	TT	TC	CC	
Rajan 2010	India (Indian)	406	424	178	185	43	142	226	56	< 0,00001
Niu 2010	China (Chinese)	475	475	302	143	30	291	148	36	0,006645
Kato 2000	Japan (Japanese)	843	633	367	381	93	264	298	11	< 0,00001
Li 2003	China (Chinese)	101	122	67	28	6	58	59	5	0,033747
Jiang 2005	China (Chinese)	89	85	43	37	9	52	24	9	< 0,00001
Xu 2004	China (Chinese)	186	168	55	94	37	45	102	21	0,001901

Im dominanten Modell ließ sich mit einem Cochran-Q- $P = 0,28 > 5\%$ und einer $I^2 = 11,8\%$ keine statistische Heterogenität feststellen. Die Auswertung der Ergebnisse fand also anhand des fixed effect model statt. Es ergab sich ein gepooltes $OR = 1,007$ (95% CI = 0,91 to 1,11; $P = 0,91$). Daraus kann man schließen, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie gibt. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. In Abbildung 7 ist der entsprechende Forest-Plot dargestellt.

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

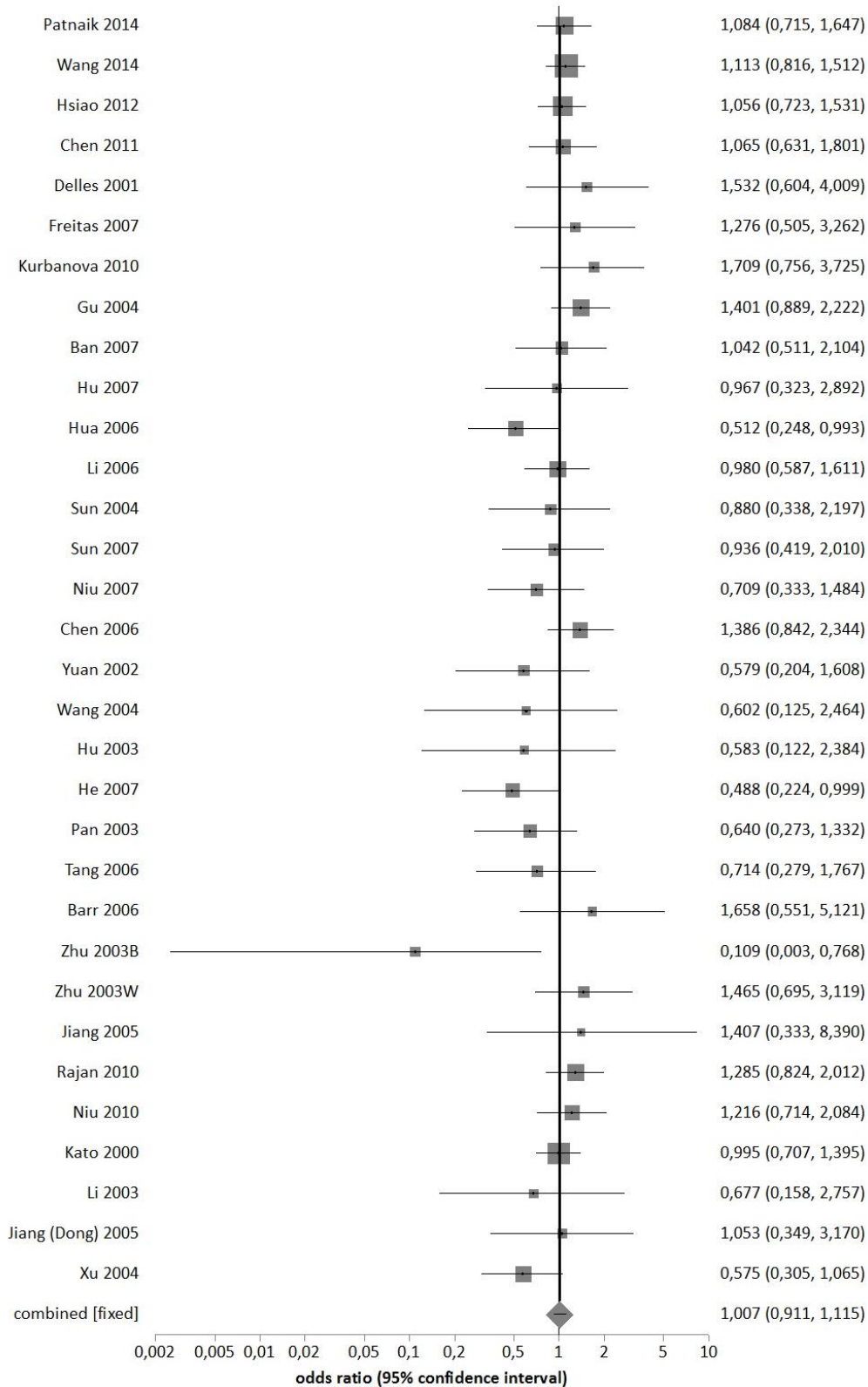


Abbildung 7: Forrest plot dominant model including hwe not conform studies C344T CYP11B2

Im Egger-Test bestand mit einem $P = 0,04 < 5\%$ ein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der asymmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 8 dargestellt.

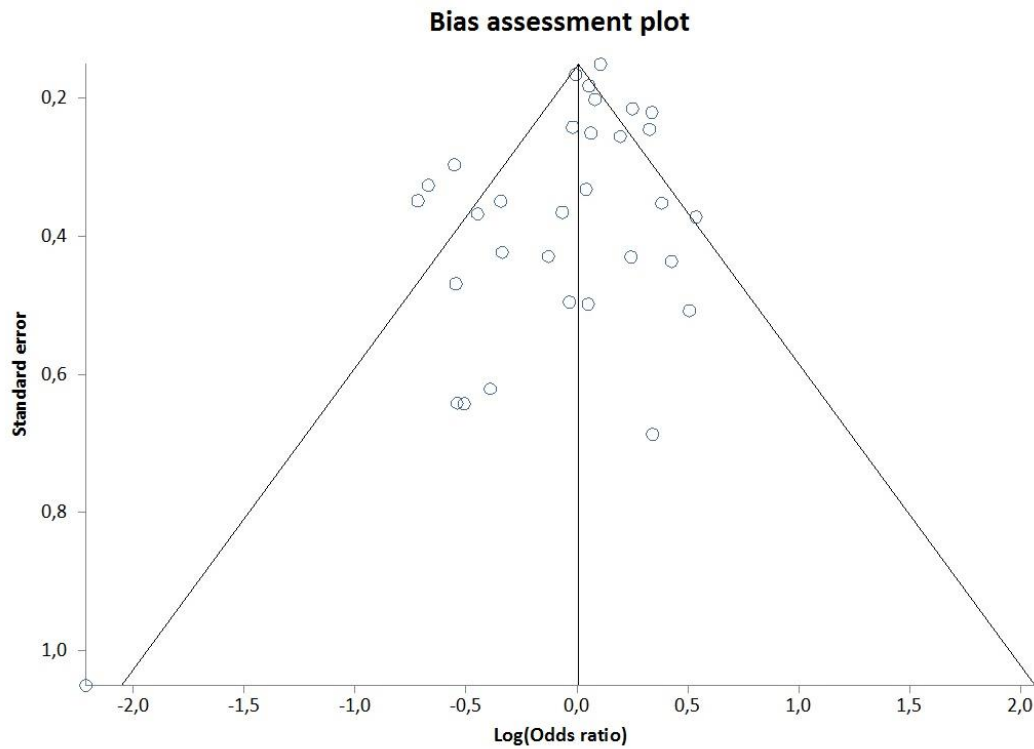


Abbildung 8: Funnel plot dominant model including hwe not conform studies C344T CYP11B2

Im rezessiven Modell zeigte sich mit einem Cochran Q - $P = 0,0002 < 5\%$ und eine $I^2 = 53,5\%$ eine moderate statistische Heterogenität der Werte. Die Ergebnisse wurden anhand des random effect model erzeugt. Die gepoolte OR betrug 0,97 (95% CI = 0,88 to 1,06 ; $P = 0,47$). Es bestand ein negativer Zusammenhang zwischen dem C344T Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. Der entsprechende Forrest-Plot ist in Abbildung 9 zu finden.

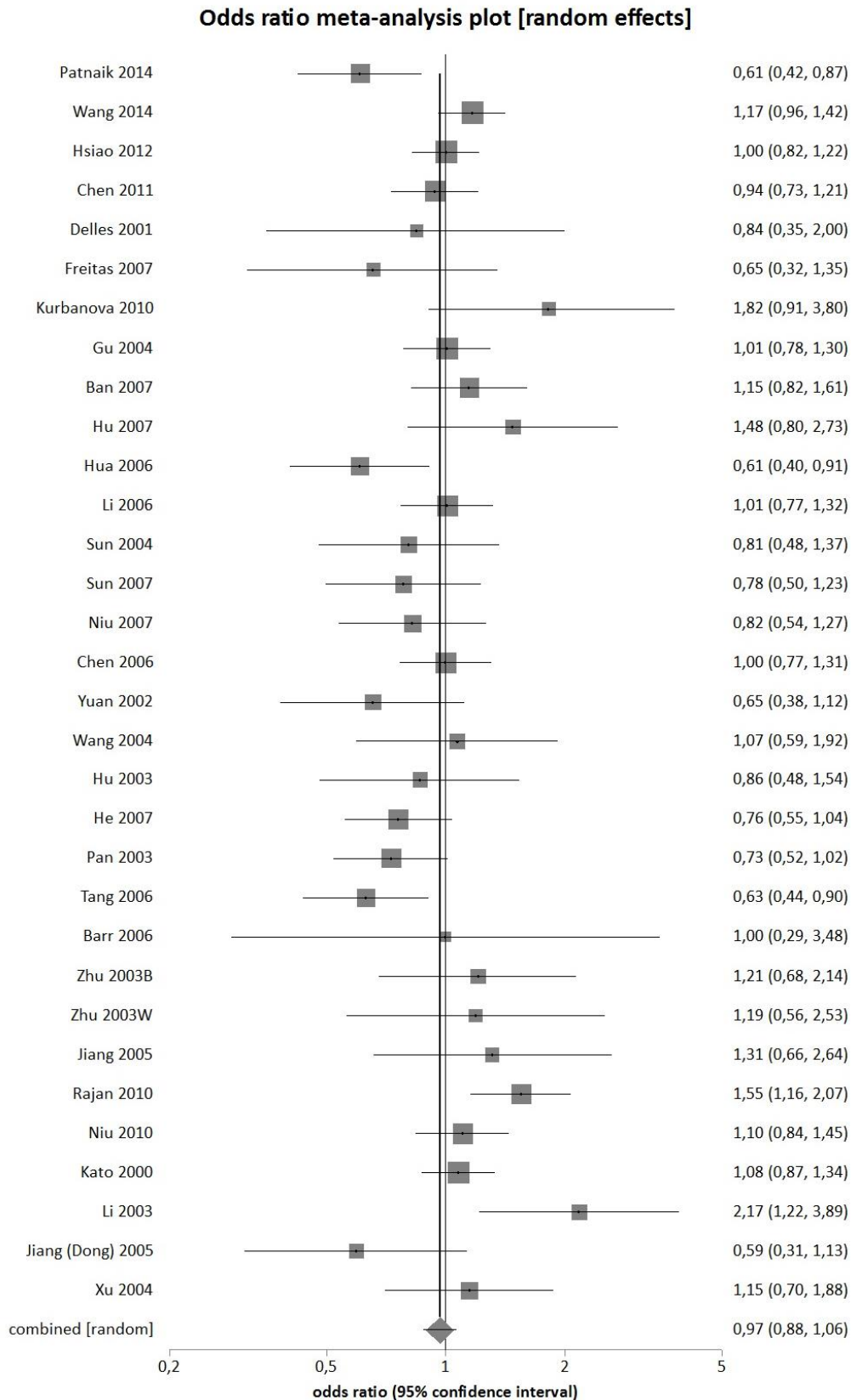


Abbildung 9: Forrest plot recessive model including hwe not conform studies C344T CYP11B2

Der Egger-Test wies mit einem $P = 0,52 > 5\%$ nicht auf eine Publikationsverzerrung hin. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 10 dargestellt.

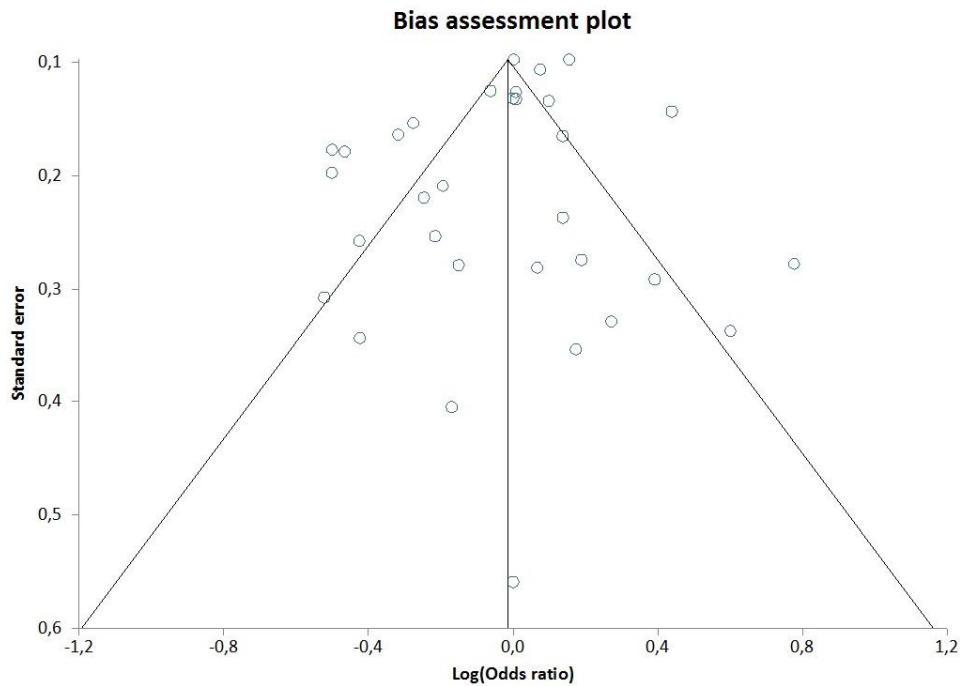


Abbildung 10: Funnel plot recessive model including hwe not conform studies C344T CYP11B2

Das Miteinbeziehen HWE-nicht konforme Studien beeinflusst das Ergebnis der Meta-Analyse nicht. Unsere Ergebnisse sind somit statistisch robust und zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

4.1.2.2.5 Subgruppenanalyse

Um den Einfluss des ethnischen Faktors auf unsere Ergebnisse zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Aufgrund der eingeschränkten Zahl an Studien konnte nur eine Stratifizierung in asiatischen und kaukasischen Studien stattfinden. Es konnte keine afrikanische, arabische oder südamerikanische Subgruppenanalyse stattfinden.

4.1.2.2.5.1 Die asiatische Subgruppe

Für die asiatische Gruppe zeigte sich im dominanten Modell eine niedrige statistische Heterogenität (Cochran-Q-P=0,36 >5%; $I^2 = 7,3\%$). Im fixed effect model ergab sich eine gepoolte OR=0,99 (95% CI = 0,88 to 1,12 ; P = 0,90 >5%). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell für die asiatische Subgruppe. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Abbildung 11 stellt den entsprechenden Forest-Plot dar.

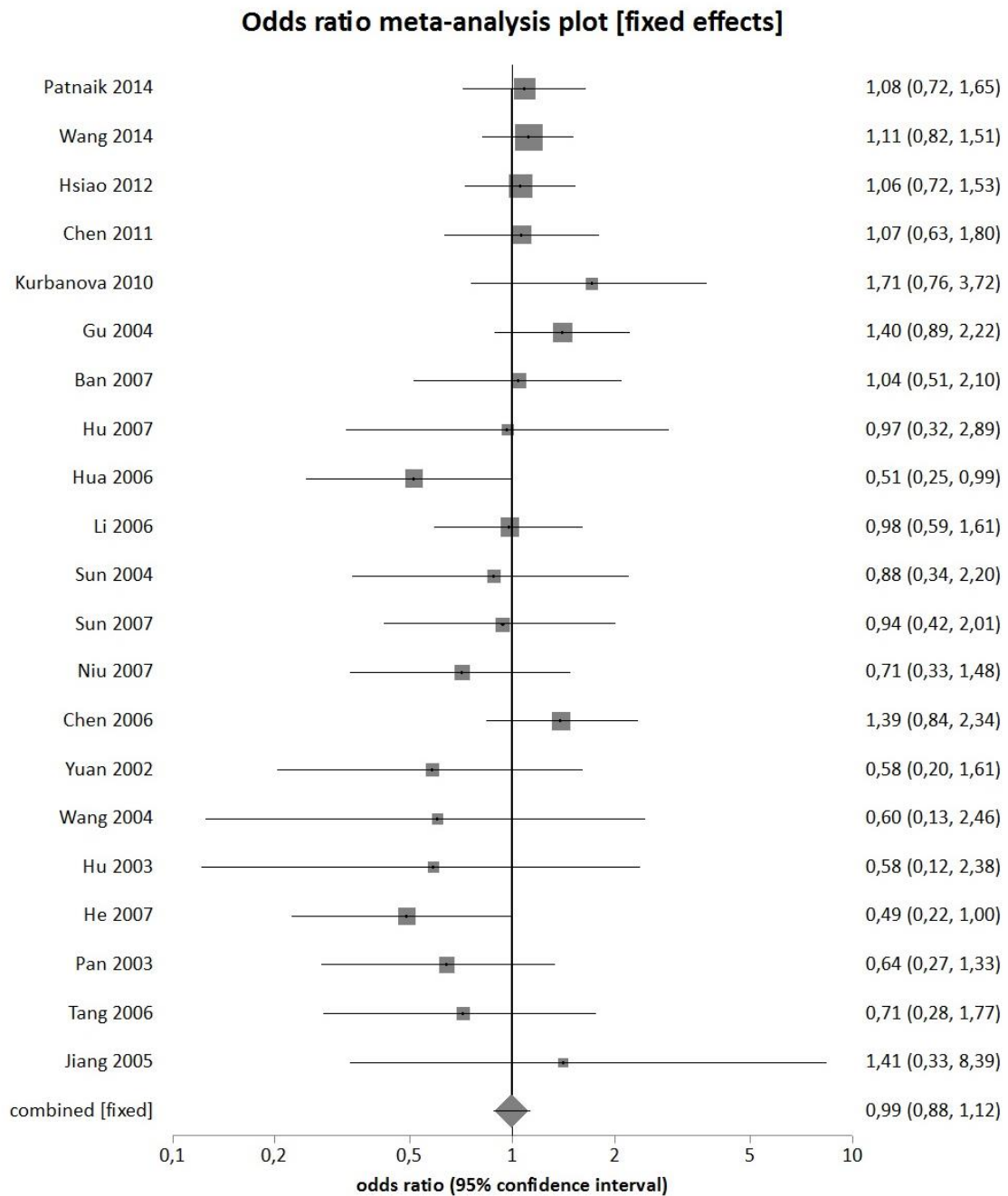


Abbildung 11: Forrest plot dominant model Asian subgroup C344T CYP11B2

Im Egger-Test gab es mit einem $P = 0,03 < 5\%$ einen Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende, relativ asymmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 12 zu finden.

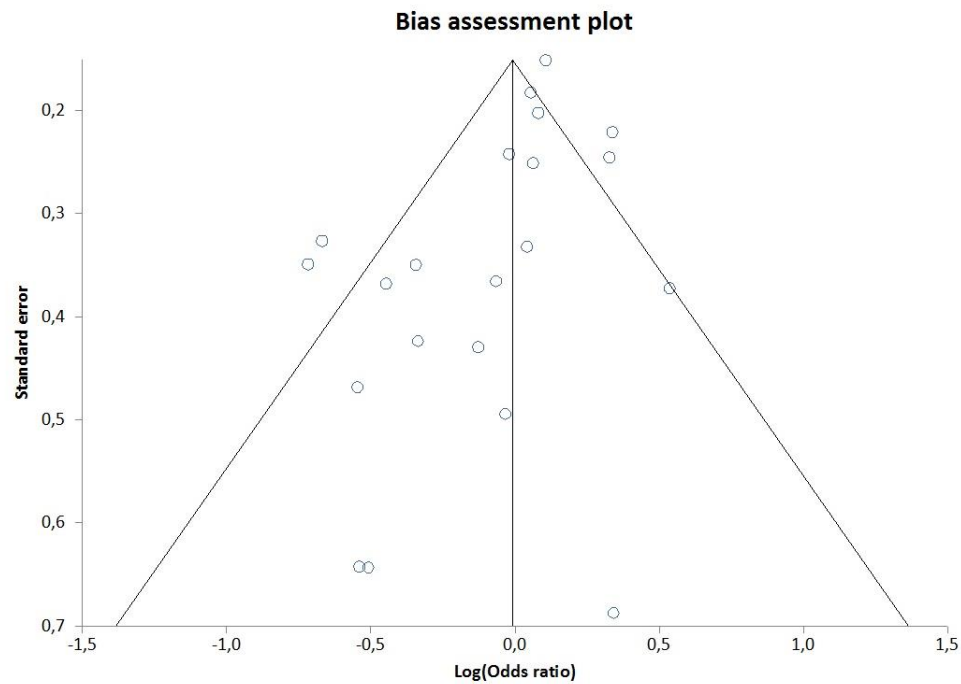


Abbildung 12: Funnel plot dominant model Asian subgroup C344T CYP11B2

Für die asiatische Gruppe ergab sich im rezessiven Modell mit einem Cochran-Q-P = 0,07 >5% und eine $I^2=32,9\%$ eine moderate statistische Heterogenität. Die Auswertung konnte anhand des fixed effect model erfolgen. Die gepoolte OR betrug 1,06 (95% CI = 0,93 to 1,21; P = 0,39). Es zeigte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem C344T Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 13 dargestellt.

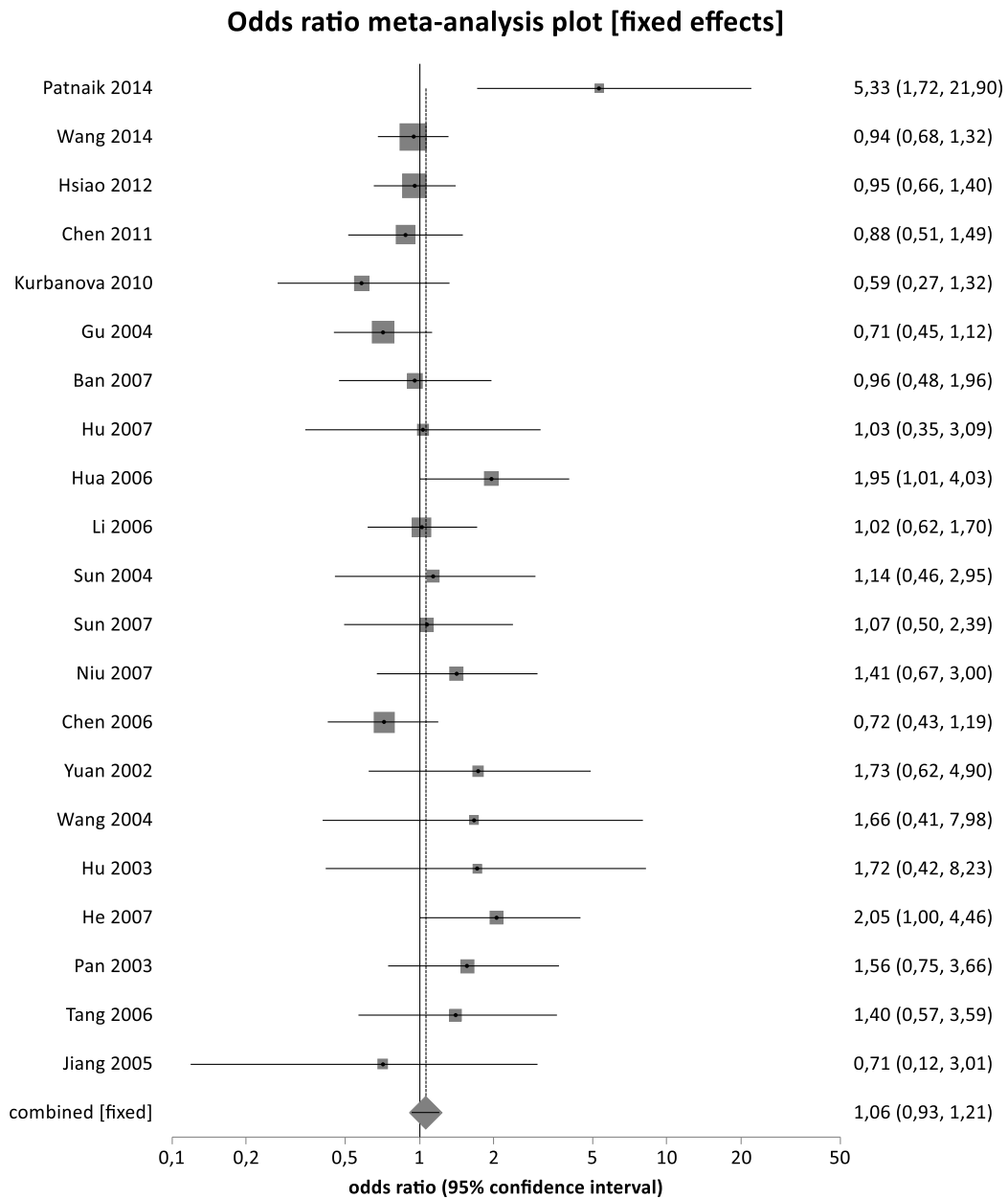


Abbildung 13: Forrest plot recessive model Asian subgroup C344T CYP11B2

Im Egger-Test zeigte sich mit einem $P = 0,02 < 5\%$ ein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende relativ symmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 14 zu finden.

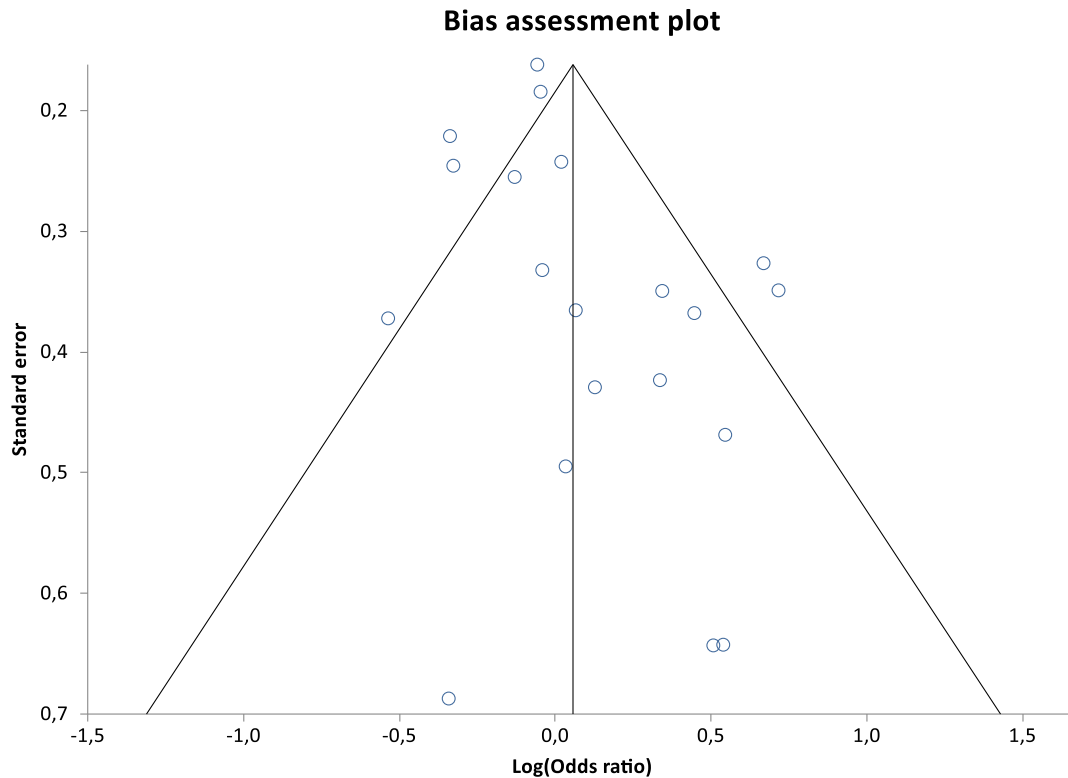


Abbildung 14: Funnel plot recessive model Asian subgroup C344T CYP11B2

4.1.2.2.5.2 Die kaukasische Subgruppe

Im dominanten Modell erfolgte die Auswertung anhand des fixed effect model bei einem Cochran-Q- $P = 0,98 > 5\%$ und einer $I^2 = 0\%$. Mit einer gepoolten OR von 1,53 (95% CI = 0,95 to 2,45 ; $P = 0,10$) ließ sich ein statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie feststellen. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 15 dargestellt.

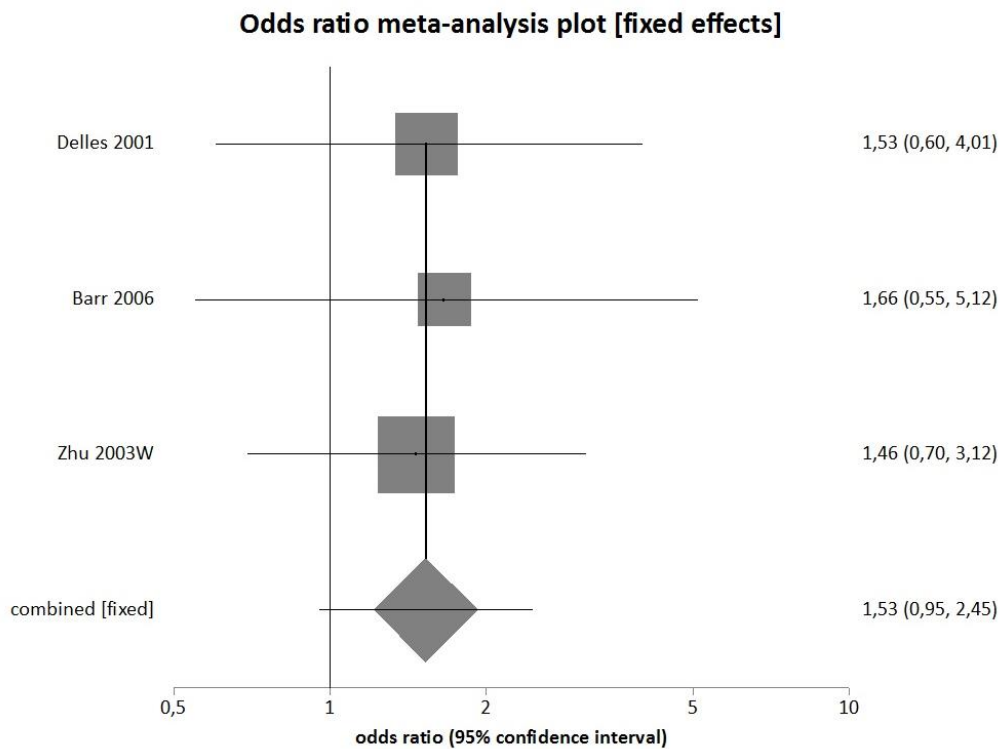


Abbildung 15: Forrest plot dominant model Caucasian subgroup C344T CYP11B2

Für die kaukasische Gruppe ließ sich im rezessiven Modell eine statistische Homogenität aufzeigen (Cochran-Q-P=0,81 >5% ; I²=0%). Im fixed effect model ergab sich eine gepoolte OR von 1,02 (95% CI = 0,64 to 1,63 ; P = 0,97). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist allerdings nicht statistisch signifikant. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 16 repräsentiert.

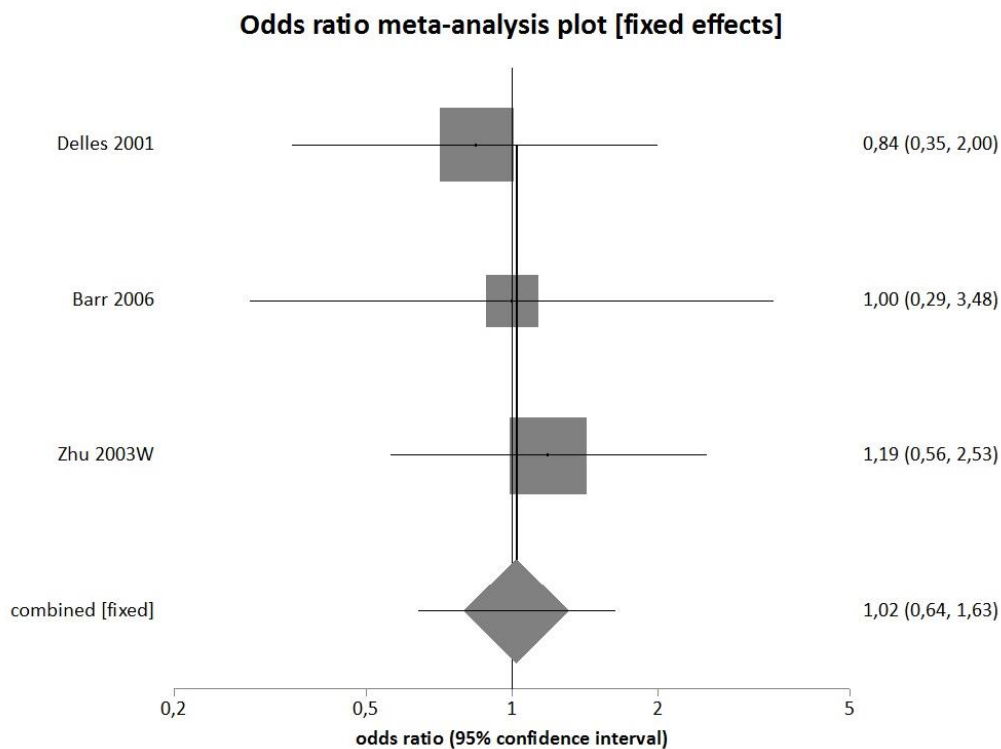


Abbildung 16: Forrest plot recessive model Caucasian subgroup C344T CYP11B2

Wegen einer zu geringen Studienanzahl konnte kein Egger-Test in der kaukasischen Subgruppe erfolgen.

Die Ethnizität der Probanden beeinflusst das Ergebnis der Meta-Analyse nicht zu sehr. Es besteht weiterhin sowohl in der kaukasischen als in der asiatischen Subgruppenanalyse keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der essentiellen Hypertonie und des C344T Polymorphismus des CYP11B2 Gens.

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse:

- Im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosteron Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- Im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschluss HWE-nicht konformer Studien im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des

Aldosteron Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht allerdings ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.

- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschluss HWE-nicht konformer Studien im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im rezessiven Modell ein keinen Zusammenhang zwischen CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im dominanten Modell einen positiven Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Untersuchung der Publikationsverzerrung mittels Egger-Test konnte nicht durchgeführt werden.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im rezessiven Modell kein Zusammenhang zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Untersuchung der Publikationsverzerrung mittels Egger-Test konnte nicht durchgeführt werden.
- ⇒ Somit kann man behaupten, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem CYP11B2 Polymorphismus des Aldosterone Synthase-Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

4.2 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T174M Polymorphismus des AGT-Gens und der essentiellen Hypertonie

Das Angiotensinogen (AGT) ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein und gehört zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation spielt. Angiotensinogen wird durch Renin in Angiotensin I gespalten, welches das Prohormon von Angiotensin II ist (Gu 2011). Angiotensinogen II wiederum übt seine Auswirkung aus, indem es in den Zielorganen an den

AT-1-Rezeptoren bindet. Zentral bewirkt es eine ADH-Freisetzung aus der Neurohypophyse, was das Durstgefühl und den Salzappetit steigert. Renal steigert Angiotensinogen die Natriumresorption im proximalen Tubulus, was die Wasserresorption steigert. Renal wird auch eine Vasokonstriktion des Vas efferens bewirkt, was trotz verminderter renaler Durchblutung bei systemischer Vasokonstriktion die glomeruläre Filtrationsrate aufrechterhält. Adrenal wird die Aldosteronsynthese stimuliert und die Natrium- und Wasserretention intensiviert. Somit erhöht das RAAS-System den arteriellen Blutdruck, steigert das Extrazellulärvolumen und erlaubt eine Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate bei Blutdruckabfall (Herold 2021).

T174M, auch C3889T oder rs4762 genannt, ist ein Polymorphismus des Angiotensinogen-Gens. Er erfolgt durch die Substitution von Threonin durch Methionin an der Aminosäureposition 174 im Exon 2 des AGT-Gens.

Es gibt keinen Konsens bezüglich der Assoziation zwischen AGT T174M und der essentiellen Hypertonie. Während manche Studien über einen positiven Zusammenhang zwischen dem T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie (Iso 2000, Jiang 2009) berichten, kommen mehrere andere Studien zu einem anderen Ergebnis (Sato, 2000, Wang 2002, Nejatizadeh 2008). Um diese Inkonsistenz zu klären, sind dieses systematische Review und die Meta-Analyse durchgeführt worden.

4.2.1 Material und Methoden

4.2.1.1 Literatursuche

Die elektronische Datenbank Pubmed ist nach allen Studien durchsucht, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus AGT T174M und der essentiellen Hypertonie untersucht haben. Folgende Suchbegriffkombination wurde benutzt: ("AGT" or "angiotensinogen" or "angiotensin") AND ("T174M" or "Thr174Met" or "rs4762" or "C3889T") AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] or "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND "Hypertension"[Mesh]. Die Synonyme wurden anhand der MeSH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert.

Eine erste Literaturrecherche hat im April 2017 stattgefunden. Dabei wurden 85 Publikationen identifiziert und deren Titel und Abstracts gelesen.

Die Ergebnisse dieser ersten Recherche sind im November 2018 aktualisiert. Dabei wurde eine neue Publikation identifiziert.

Die Literaturrecherche wurde erneut Februar 2022 mit der gleichen Suchbegriffkombination aktualisiert. Drei neuen Publikationen wurden identifiziert und miteinbezogen.

4.2.1.2 Einschlusskriterien

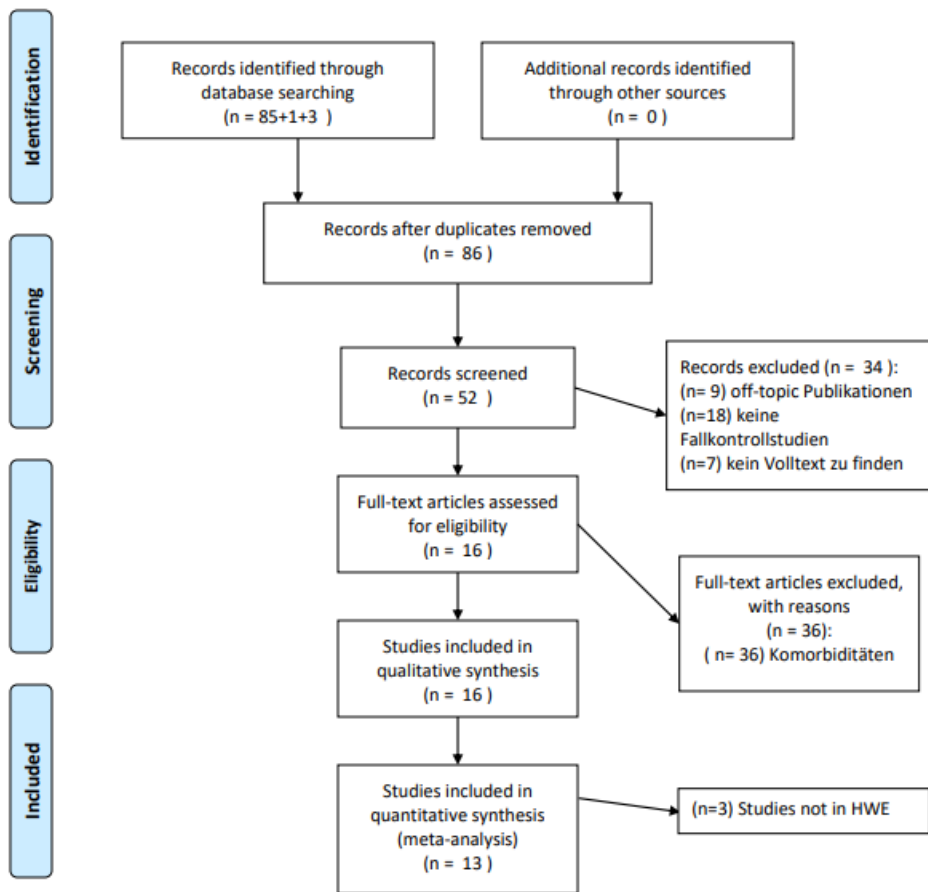
Die Einschlusskriterien wurden wie im Kapitel 2. 1) b) definiert.

4.2.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

85+1+3 Publikationen sind insgesamt identifiziert worden. Die Titel und Abstracts all dieser Publikationen wurden gelesen. 3 Duplikate wurden entfernt. Die Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, insgesamt 70, wurden anschließend ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte bei 36 Studien wegen Komorbiditäten, bei 18 Studien, weil es keine Fallkontrollstudien waren, bei 8+1 Studien, weil sie die off-topic waren, und bei 7 Studien, weil bei diesen der Volltext nicht zu finden war. Der Volltext der 16 restlichen Studien wurde genauer gelesen und nach Ausschluss von 3 weiteren Studien, bei denen die Genotypverteilung der Kontrollgruppe dem HWE nicht entsprach, sind am Ende 13 Studien in die Meta-Analyse einbezogen worden. Das Flussdiagramm in Abbildung 17 fasst den Auswahlprozess zusammen.



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Abbildung 17: Flussdiagramm AGT T174M

Die Datenextraktion erfolgte gemäß Kapitel 2) 1) c).

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 4 dargestellt.

4.2.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2) 2. beschrieben.

4.2.2 Ergebnisse

4.2.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 17 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 16 relevante Studien identifiziert worden. 3 Studien sind ausgeschlossen worden, weil die Genotypverteilung der Kontrollgruppe mit dem HWE nicht konsistent war. Letztendlich sind 13 Studien in die quantitative Meta-Analyse einbezogen worden, was insgesamt 2994 Fälle und 2653 Kontrollen repräsentiert. Diese 13 Studien sind zwischen 1998 und 2015 veröffentlicht worden und umfassen 7 asiatische Studien, 5 europäische Studien, und 1 südamerikanische Studie. Die Stichprobengrößen reichen von 83 bis 453. 7 Studien wurden in asiatischen Populationen, 5 in kaukasischen Bevölkerungen und eine in einer südamerikanischen Bevölkerung durchgeführt. Die Genotypverteilungen in den Kontrollgruppen aller eingeschlossenen Studien sind konsistent mit dem HWE ($X^2 \leq 3,841$; p-value < 5%). Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Merkmale der Studien AGT T174M

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype										HWE (p-value)
		ET	NT	ET					NT					
				CC(MM)	CT(MT)	TT	CC(MM)	CT(TM)	TT	CC(MM)	CT(TM)	TT		
Kolovou (2015)	Greece (Caucasian)	83	83	0	18	18	0	0	13	70	0,43			
Charita (2012)	India (Asian)	249	248	4	47	198	5	41	189	0,13				
Wang (2002)	Taiwan (Asian)	107	96	1	15	91	1	16	79	0,84				
Tsai (2003)	Taiwan (Asian)	408	286	12	70	326	2	53	231	0,57				
Jiang (2009)	China (Asian)	220	235	126	85	9	167	63	5	0,74				
Bautista (2008)	Colombia (Latino)	256	257	0	76	179	2	52	177	0,38				
Barbalic (2006)	Croatia (Caucasian)	119	125	75	27	7	82	34	3	0,81				
Vasku (2002)	Czech Republic (Caucasian)	189	201	142	44	3	147	50	4	0,92				
Tiret (1998) women	France (Caucasian)	325	167	255	63	7	130	32	5	0,09				
Tiret (1998) men	France (Caucasian)	453	362	348	99	6	281	78	3	0,34				
Nair (2003)	India (Asian)	134	131	1	29	104	2	27	102	0,89				
Sato (2000)	Japan (Asian)	180	195	4	31	145	2	38	155	0,84				
Yuan (2009)	China (Asian)	271	267	0	44	227	0	32	235	0,3				

ET: patients with essential hypertension; NT: normotensive controls

4.2.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für das AGT-Gen ist das wild-type Allel T und das mutante Allel C (in der Litteratur manchmal auch M genannt). Das dominante Modell ist TT vs CC+CT (TT vs MM+MT) und das rezessive Modell CC vs TT+CT (MM vs TT+MT).

4.2.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist eine hohe Heterogenität festgestellt worden mit einer $I^2 = 76\%$ und einem Cochran-Q-P $< 0,0001 < 5\%$. Die Bewertung erfolgte anhand des random effect model. Die gepoolte OR betrug 0,89 (P= 0,46 $> 5\%$, 95% CI = 0,66 to 1,21). Es besteht einen negativen Zusammenhang zwischen dem T174M Polymorphismus und einer essentiellen Hypertonie im dominanten Modell. Das Ergebnis ist allerdings nicht statistisch signifikant. In der Abbildung 18 ist der entsprechende Forrest plot dargestellt.

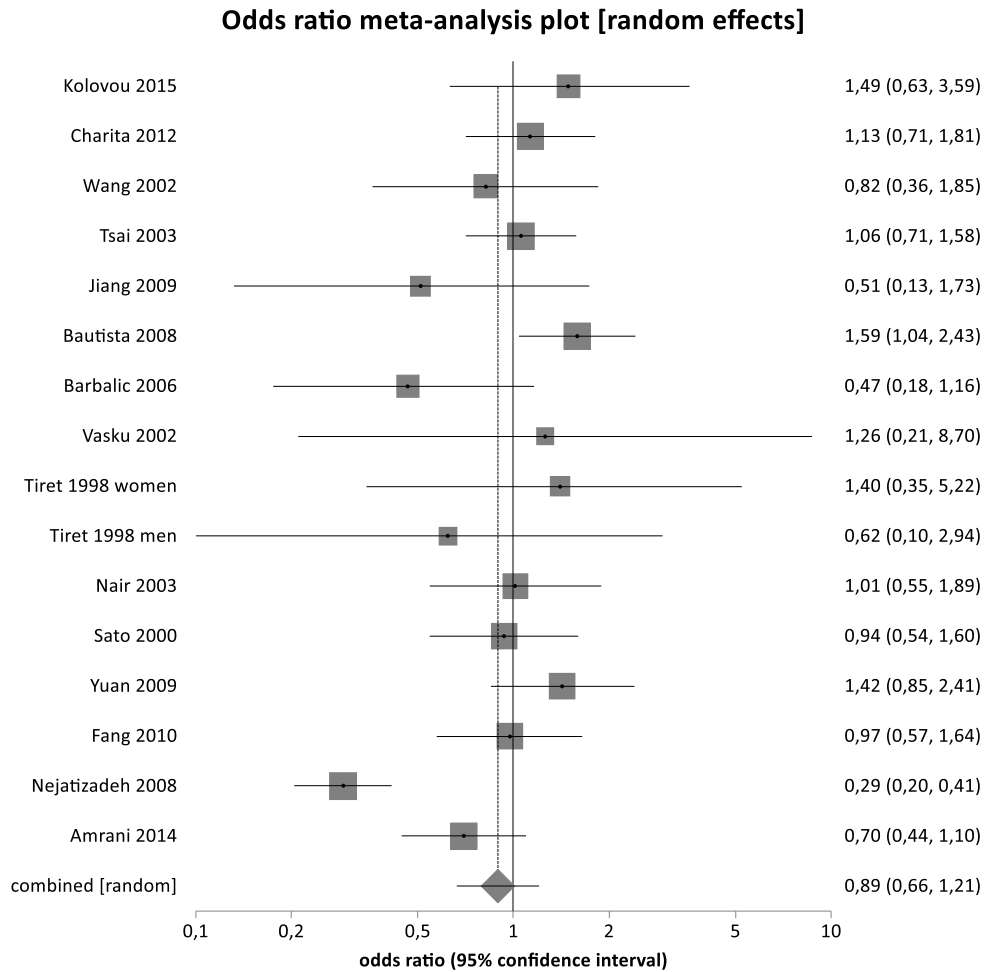


Abbildung 18: Forrest plot dominant model T174M AGT Gen

4.2.2.2.2 Das rezessive Modell

Kolovou 2015 und Yuan 2009 wurden durch die StatsDirect Software ausgeschlossen, da die Anzahl der allelischen Verteilung $CC=0$ betrug.

Für das rezessive Modell ist mit einer $I^2 = 49,5\%$ und einem Cochran-Q $P = 0,02 < 5\%$ eine moderate Heterogenität beobachtet worden. Die Auswertung erfolgte anhand der random effect model. Die gepoolte OR betrug 0,80 ($P = 0,09 > 5\%$, 95% CI = 0,62 to 1,03). Dies spricht für einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende Forrest Plot ist in der Abbildung 19 dargestellt.

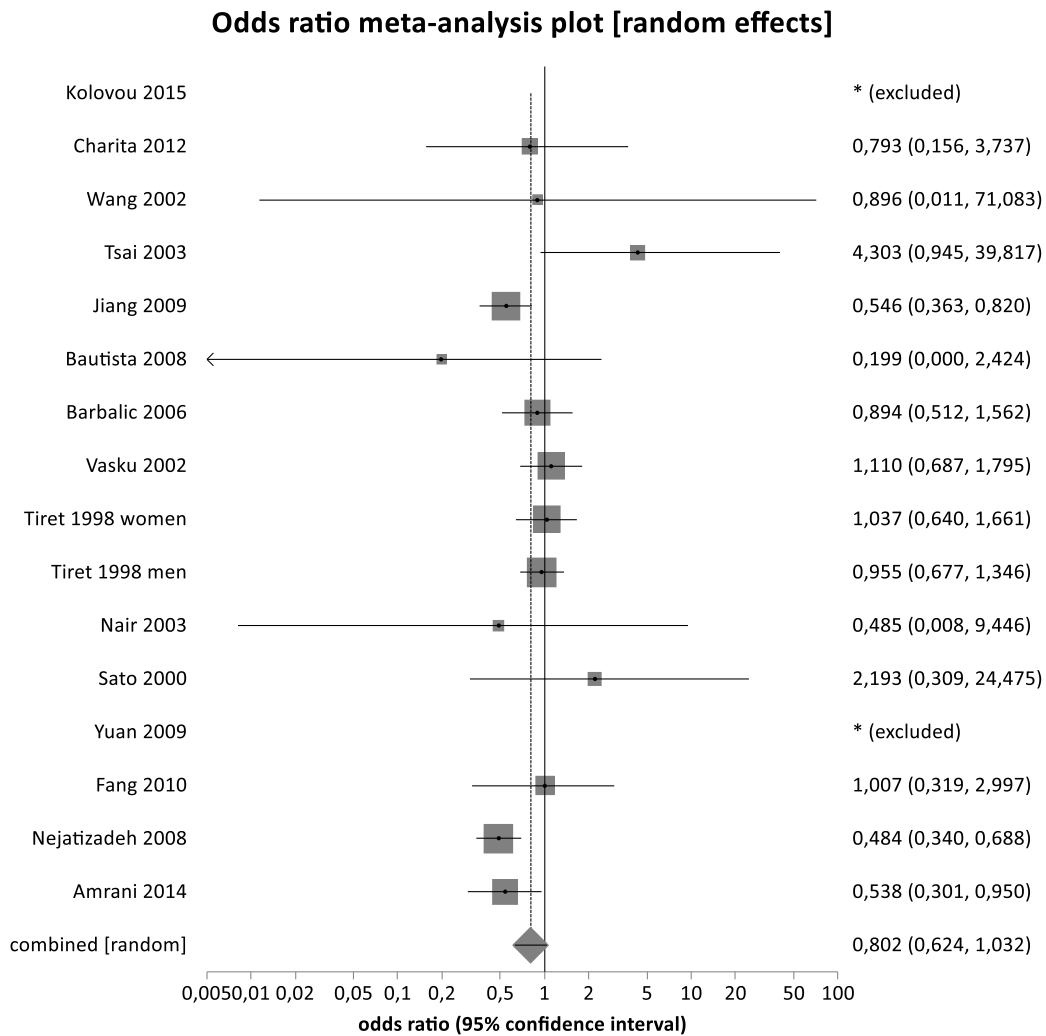


Abbildung 19: Forrest plot recessive model T174M AGT Gen

4.2.2.2.3 Publikationsbias

Im dominanten Modell zeigte sich im Egger-Test mit einem $P = 0,57 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel Plot ist in der Abbildung 20 zu finden.

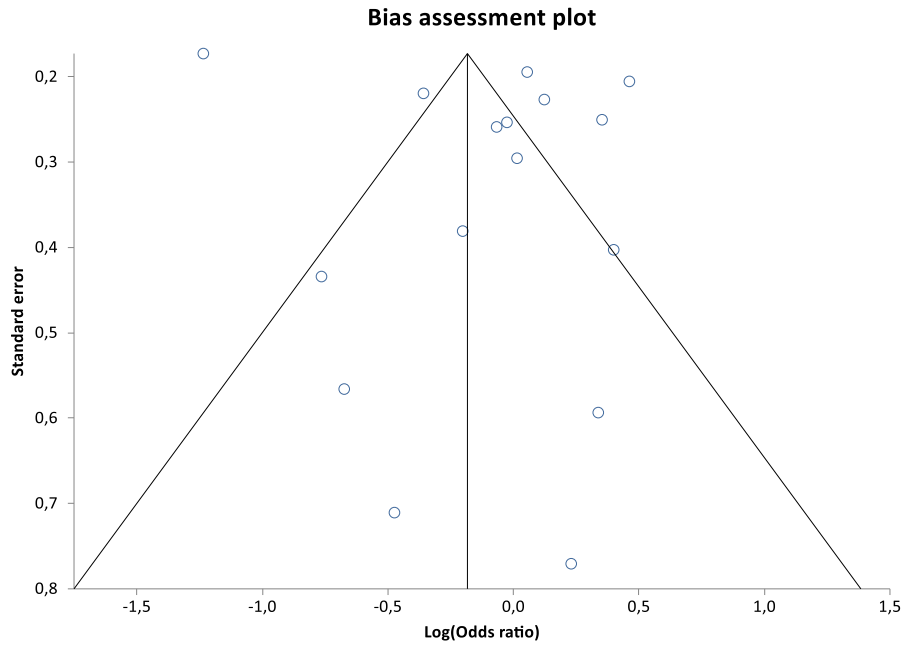


Abbildung 20: Funnel plot dominant model T174M AGT Gen

Im rezessiven Modell betrug im Egger-Test der $P=0,42 > 5\%$, was ebenso ein Hinweis für keine Publikationsverzerrung ist. Der entsprechende Funnel Plot ist in der Abbildung 21 dargestellt.

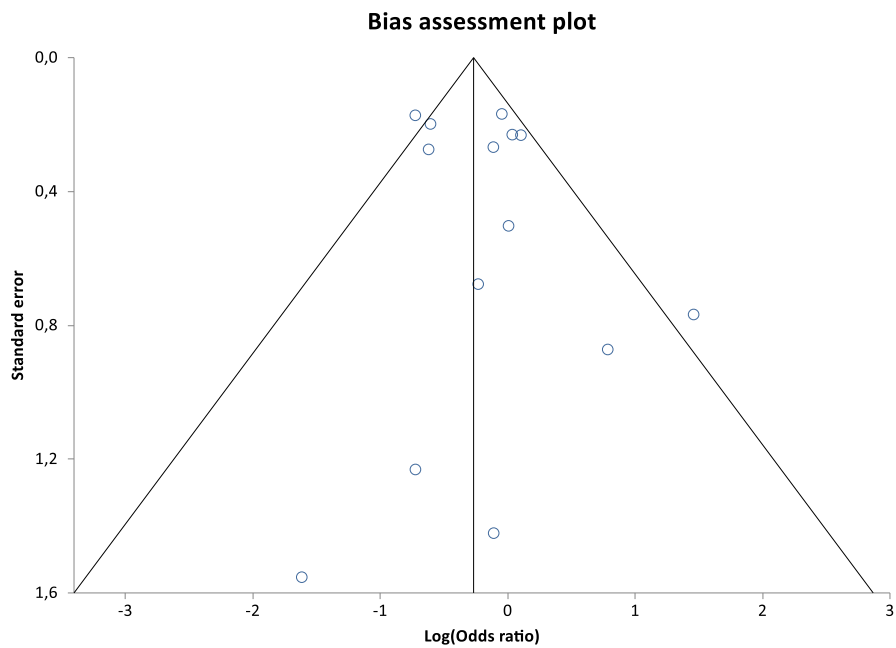


Abbildung 21: Funnel plot recessive model T174M AGT Gen

4.2.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte, indem HWE nicht-konforme Studien in der Meta-Analyse miteinbezogen wurden. Die Merkmale dieser Studien sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: HWE nicht-konforme Studien T174M AGT Gen

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype						HWE (p-value)
		ET	NT	ET			NT			
				CC(MM)	CT(MT)	TT	CC(MM)	CT(TM)	TT	
Fang (2010)	Hong-Kong (Asian)	178	256	7	25	146	10	37	209	0,00016
Nejatizadeh (2008)	India (Asian)	450	360	74	197	178	104	198	57	0,02
Amrani (2014)	Algeria (North-African)	180	170	27	37	116	42	33	95	<0,00001

Im dominanten Modell zeigte sich mit einem Cochran-Q-P<0,0001<5% ein Hinweis auf Heterogenität. Die Auswertung erfolgte anhand des random effect model. Die gepollte OR=0,89, 95% CI= 0,65 to 1,22 wies auf einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende Forrest plot ist in Abbildung 22 dargestellt.

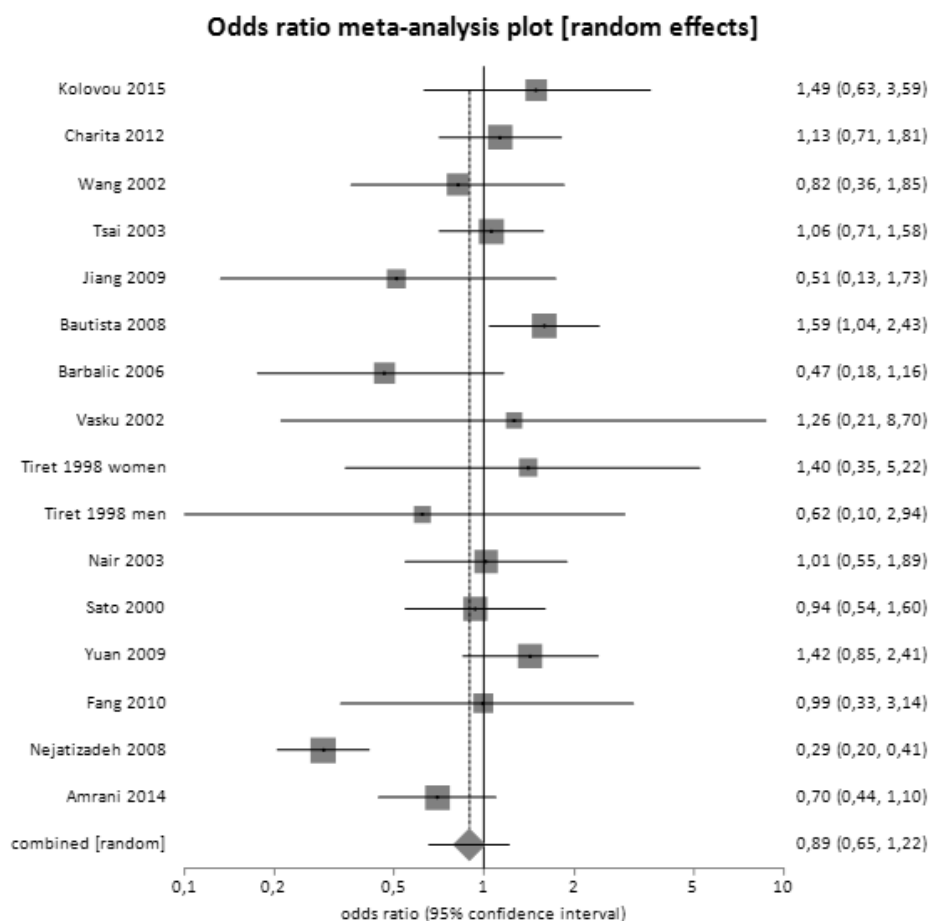


Abbildung 22: Forrest plot dominant model including hwe not conform studies T174M AGT Gen

Der Egger-Test mit einem $P=0,57 > 5\%$ und die Symmetrie des Funnel-Plots zeigten kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel Plot ist in der Abbildung 23 dargestellt.

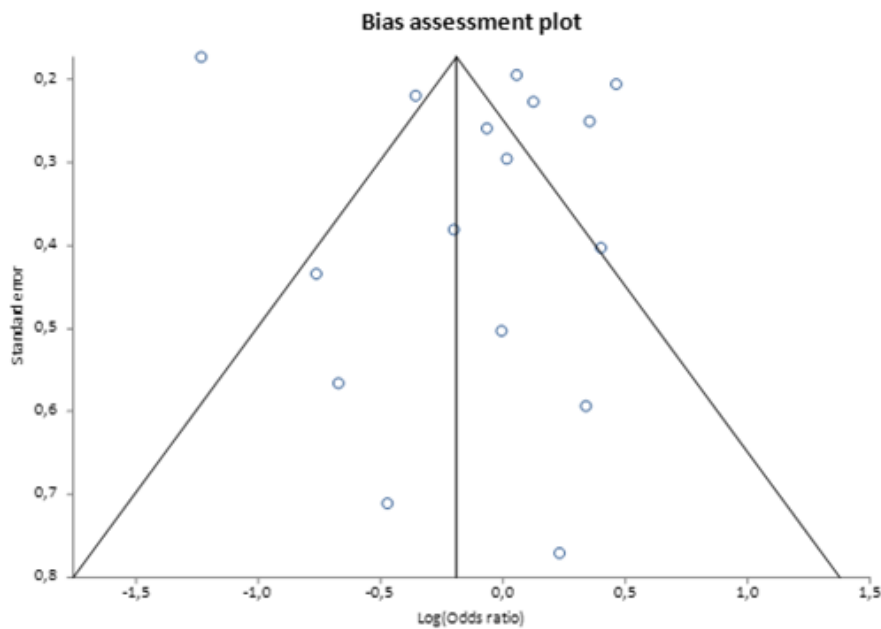


Abbildung 23: Funnel plot dominant model including hwe not conform studies T174M AGT Gen

Im rezessiven Modell zeigte sich ein Cochran-Q-P-Wert von $P = 0,02$, $I^2=49,5\%$ im Rahmen einer moderaten Heterogenität. Im random effect model betrug die gepoolte $OR= 0,802$, $95\% CI = 0,62$ to $1,03$. Dies spricht für einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende Forrest Plot ist in der Abbildung 24 dargestellt.

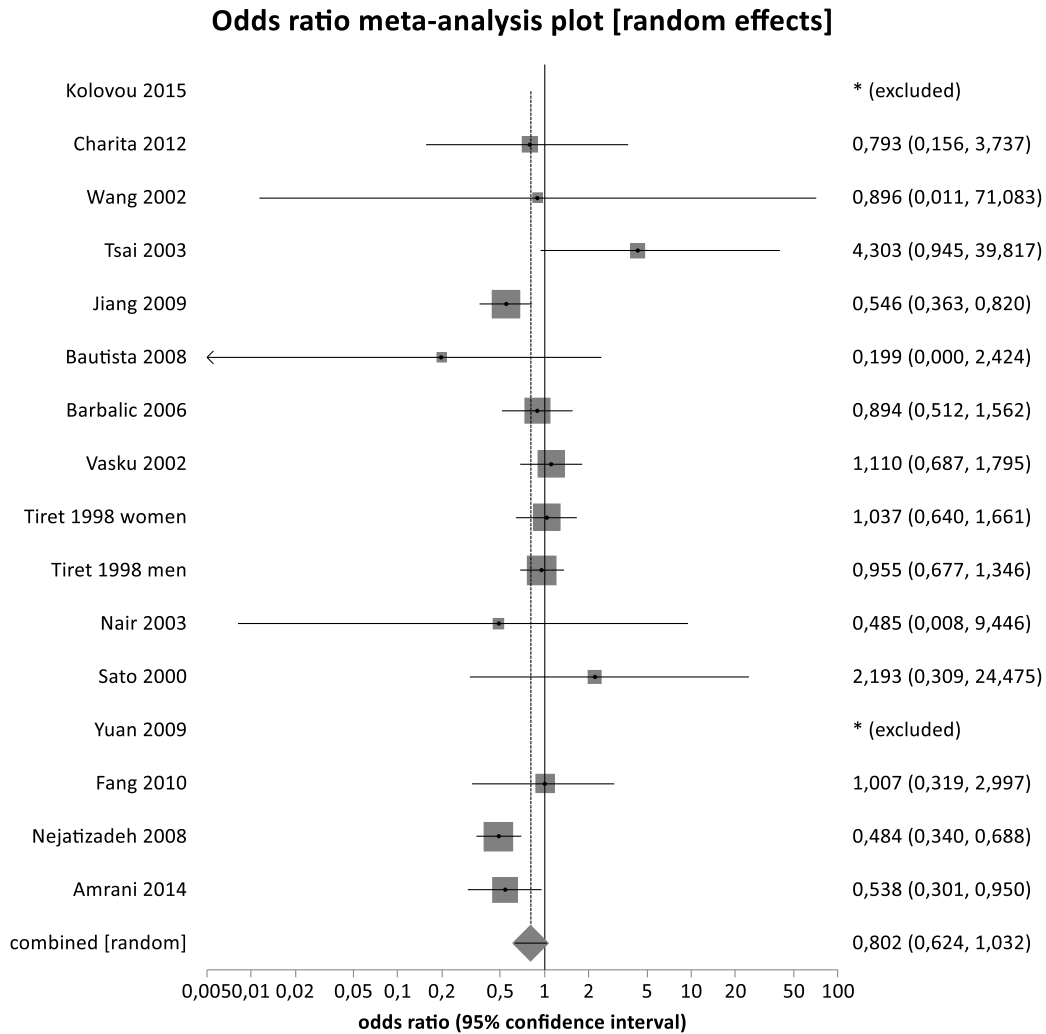


Abbildung 24: Forrest plot recessive model including hwe not conform studies T174M AGT Gen

Der Egger-Test-P-Wert von $P = 0,42 > 5\%$ zeigte kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel plot ist in der Abbildung 25 repräsentiert.

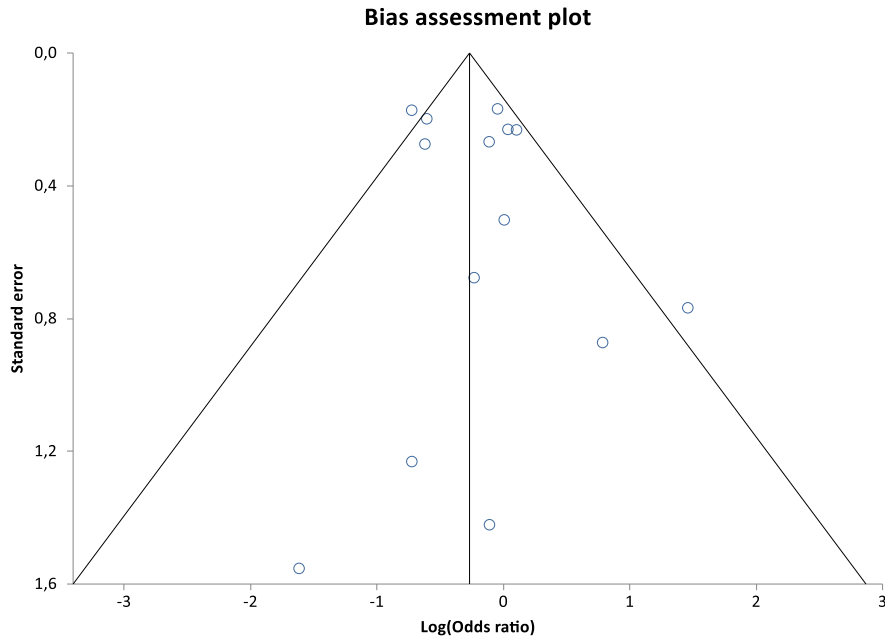


Abbildung 25: Funnel plot recessive model including hwe not conform studies T174M AGT Gen

Anhand der Sensitivitätsanalyse kann man sehen, dass die Ergebnisse der Meta-Analyse sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell statistisch robust sind. Die Tatsache, dass es einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie gibt, wird somit bestärkt.

4.2.2.2.5 Subgruppenanalyse

Es erfolgte eine Stratifizierung in asiatischen und kaukasischen Studien, um den Einfluss des ethnischen Faktors zu untersuchen.

4.2.2.2.5.1 Asiatische Subgruppenanalyse

Im dominanten Modell ergab sich ein Cochran-Q-P-Wert von $P=0,42 > 5\%$ und $I^2=1\%$. Es zeigte sich fast keine Heterogenität. Im fixed effect model betrug die gepoolte $OR=1,14$ ($P=0,16$, $95\%CI=0,96-1,36$), was auf einen statistisch nicht signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der essentiellen Hypertonie und dem AGT T174M Polymorphismus hinwies. In der Abbildung 26 ist der entsprechende Forrest Plot dargestellt.

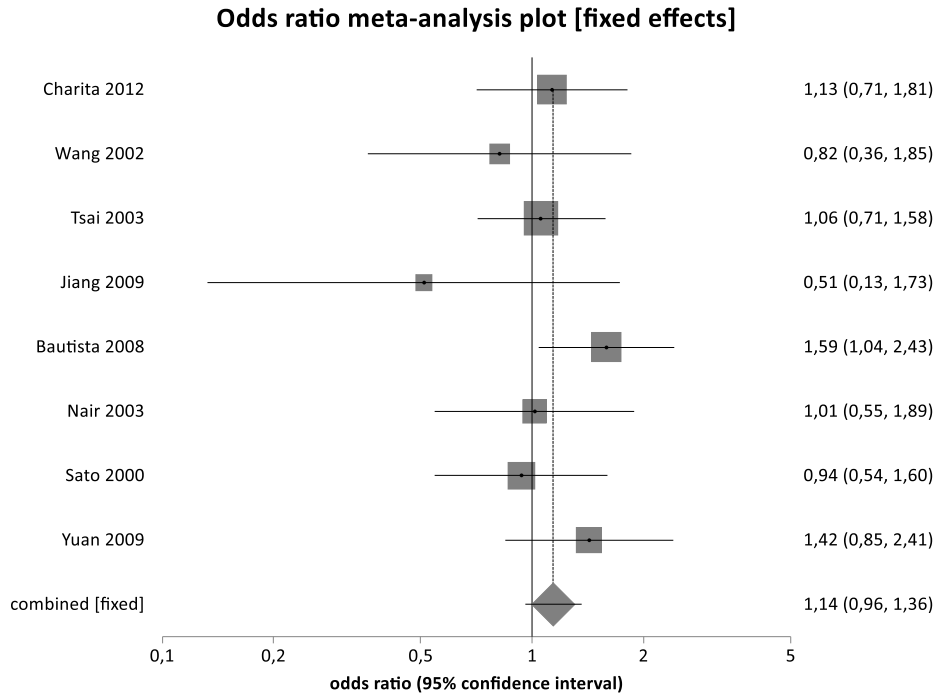


Abbildung 26: Forrest plot dominant model Asian subgroup T174M AGT Gen

Im Egger-Test bestand mit einem P-Wert von 0,058 >5% kein Hinweis auf Publikationsverzerrung, wie in der Abbildung 27 dargestellt.

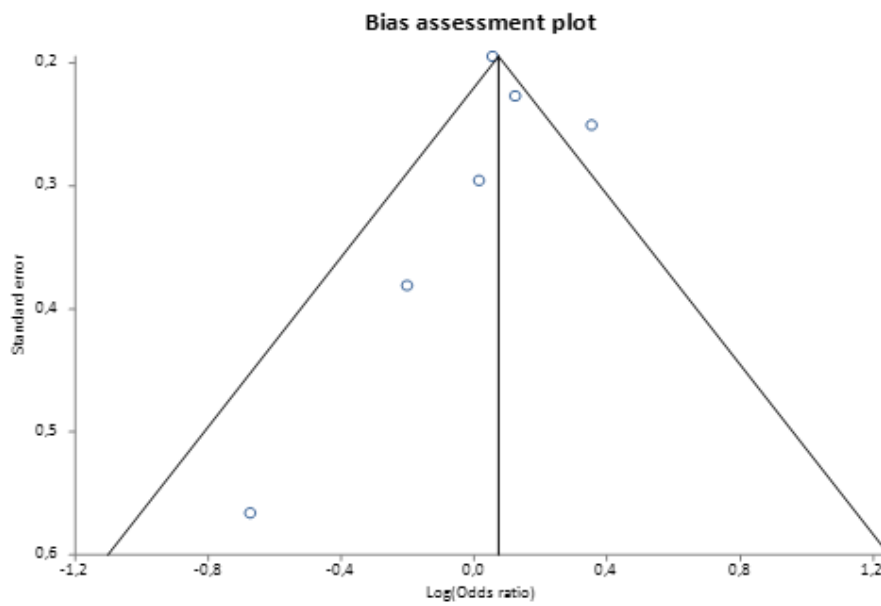


Abbildung 27: Funnel plot dominant model Asian subgroup T174M AGT Gen

Im rezessiven Model der asiatischen Subgruppenanalyse zeigte sich ein Cochran-Q-P-Wert=0,14>5% und eine $I^2=37,9\%$, was für eine niedrige Heterogenität spricht. Im fixed effect model zeigte sich ein OR=0,65 ($P<0,0001$, 95%CI=0,57-0,75). Es besteht einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende Forrest Plot ist in der Abbildung 28 dargestellt.

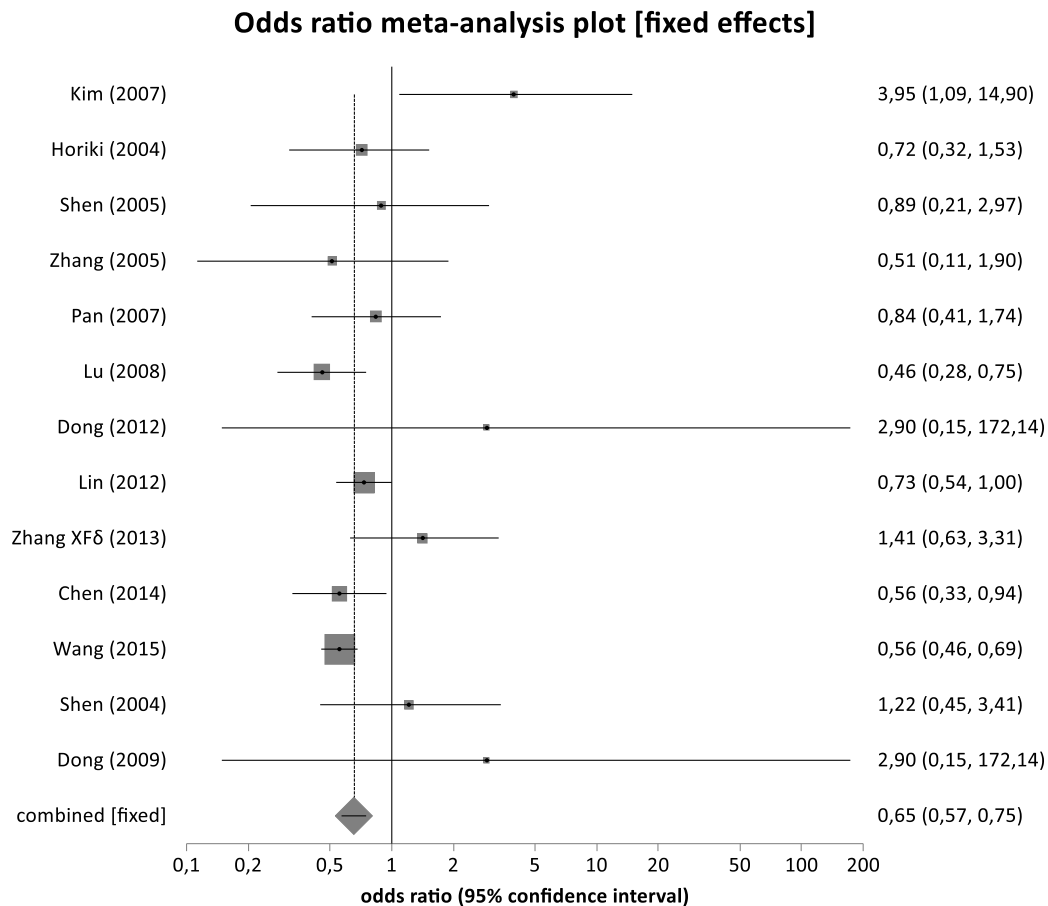


Abbildung 28: Forrest plot recessive model Asian subgroup T174M AGT Gen

Im Egger-Test zeigte sich mit einem $P=0,32>5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung, wie in der Abbildung 29 dargestellt.

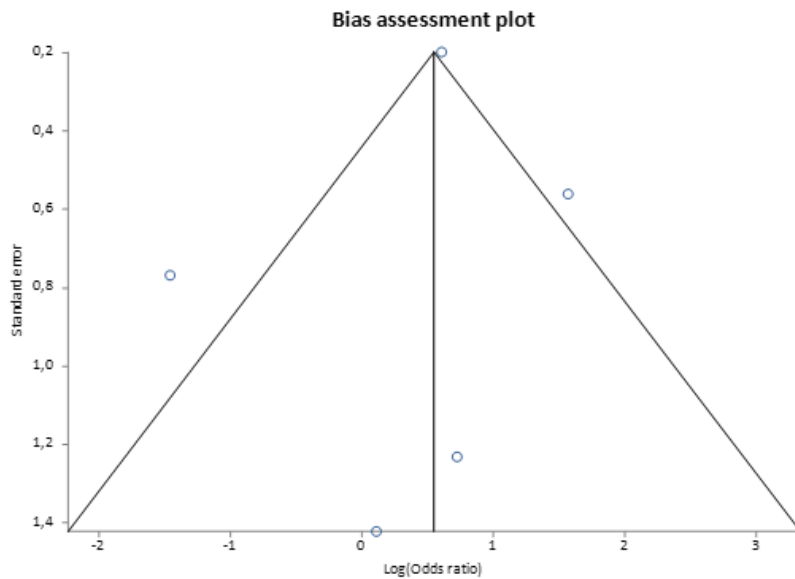


Abbildung 29: Funnel plot recessive model Asian subgroup T174M AGT Gen

4.2.2.5.2 Kaukasische Subgruppe

Im dominanten Modell zeigte sich mit einem Cochran-Q-P-Wert=0,30>5% und $I^2=17,9\%$ eine niedrige Heterogenität. Im fixed effect model betrug die gepoolte OR=0,92 (95% CI=0,59-1,45; P=0,82), was für einen negativen nicht statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie spricht. Der entsprechende Forrest Plot ist in der Abbildung 30 dargestellt.

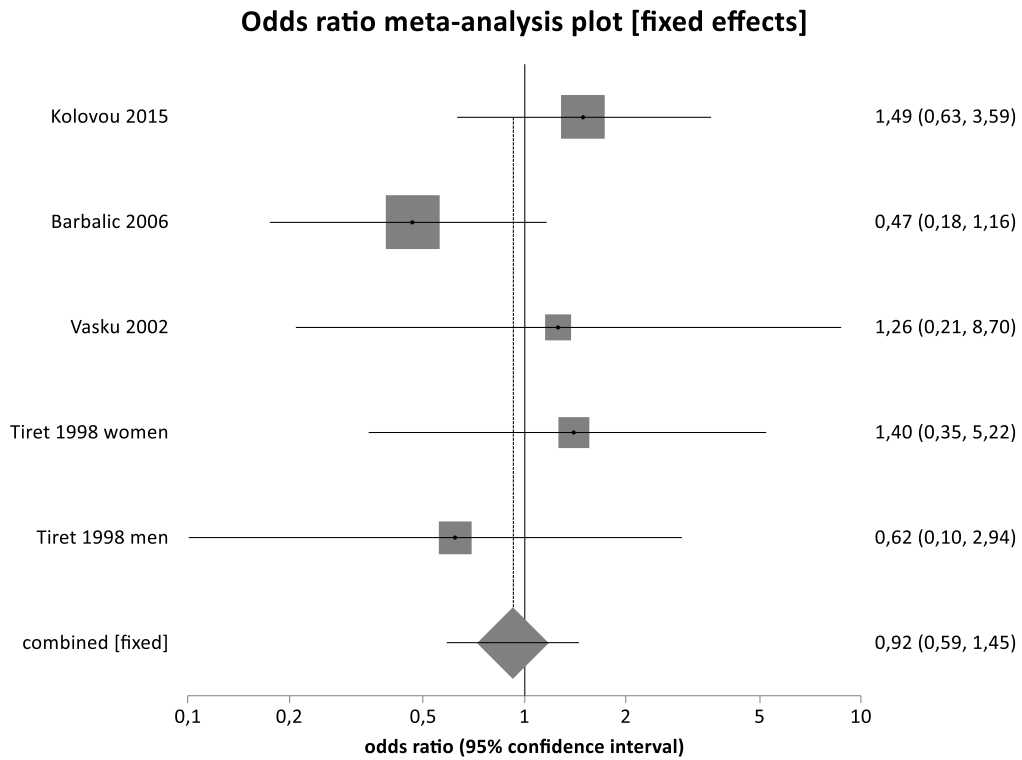


Abbildung 30: Forrest plot dominant model Caucasian subgroup T174M AGT Gen

Der Egger-Test zeigte mit einem $P=0,96 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel Plot ist in der Abbildung 31 repräsentiert.

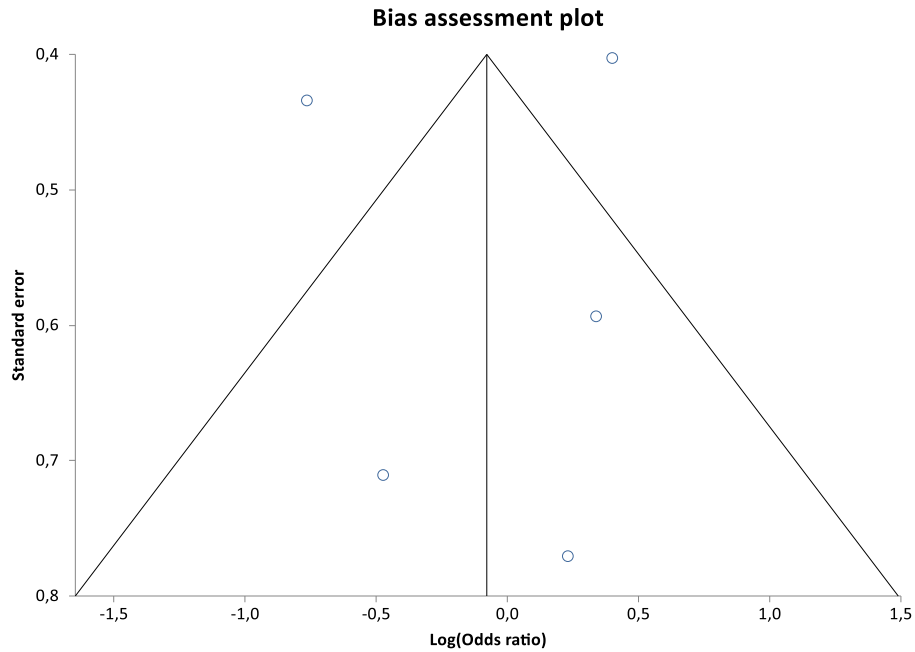


Abbildung 31: Funnel plot dominant model Caucasian subgroup T174M AGT Gen

Im rezessiven Modell mit einem Cochran-Q-P=0,82>5% und I²=0% eine niedrige Heterogenität. Im fixed effect model betrug die geploote OR=0,98 (P = 0,91; 95% CI= 0,80 to 1,21), was für eine fehlende Assoziation zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie spricht. Der entsprechende Forrest Plot ist in der Abbildung 32 dargestellt.

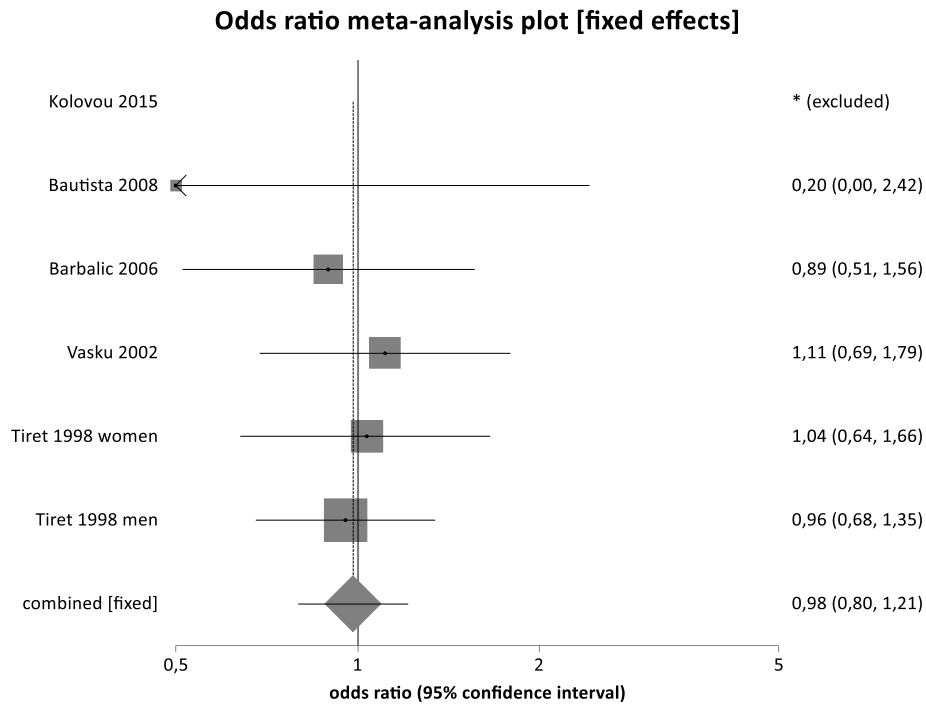


Abbildung 32: Forrest plot recessive model Caucasian subgroup T174M AGT Gen

Im Egger-Test zeigte sich mit einem $P = 0,15 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel Plot ist in der Abbildung 33 dargestellt.

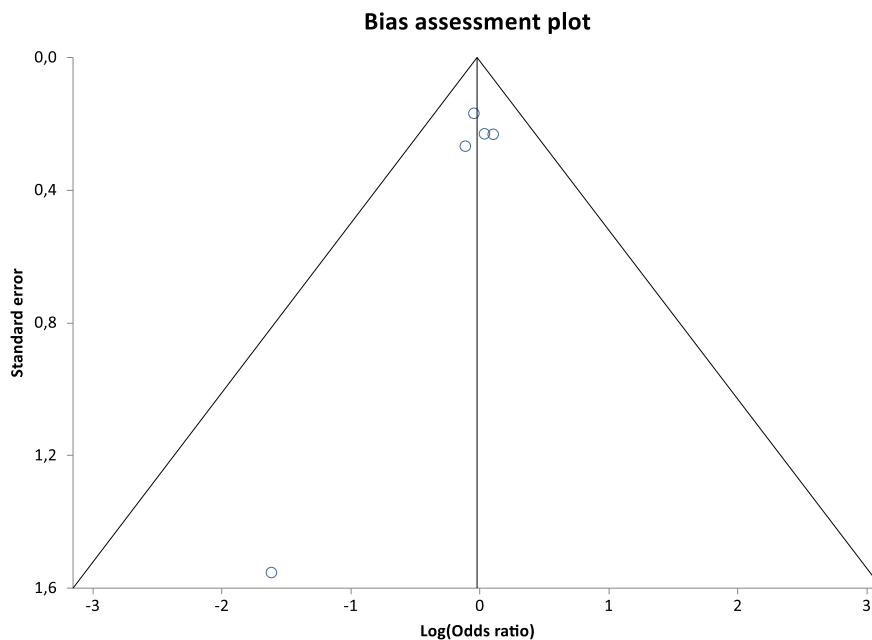


Abbildung 33: Funnel plot recessive model Caucasian subgroup T174M AGT Gen

Diese Subgruppenanalyse bestätigt, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie gibt.

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse :

- Im dominanten Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- Im rezessiven Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach Einschluss von HWE nicht konforme Studien im dominanten Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach Einschluss von nicht HWE-konformen Studien im rezessiven Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im dominanten Modell einen positiven Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung
- In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im rezessiven Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im dominanten Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.

- In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im rezessiven Modell keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem AGT T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Es besteht kein Hinweis auf eine mögliche Publikationsverzerrung.
- ⇒ Somit kann man behaupten, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

4.3 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie

Das Cytochrom P450 ist eine Gruppe von Hämoproteinen mit enzymatischer Aktivität. Diese Enzyme kommen im menschlichen Körper in fast allen Organen vor, sind aber vor allem im endoplasmatischen Retikulum in den Leberzellen zu finden. Als Oxidoreduktasen, spielen sie eine wichtige Rolle bei der Hydroxylierung von C-H-Bindungen und katalysieren die Oxidation körpereigener und körperfremder Substanzen. Je nach Enzymaktivität wird der Abbau bestimmter Stoffe beschleunigt oder verlangsamt. Beim Menschen sind bis zu 57 unterschiedlichen Typen identifiziert worden. Diese werden je nach Aminosäuresequenz in Familien, Unterfamilien und einzelne Isoenzyme klassifiziert.

Das CYP4A11 Enzym gehört zur Cytochrom-P450-Familie 4, Subfamilie A, Polypeptid 11 (ncbi AceView). Es katalysiert die Oxidation von endogener Arachidonsäure in 20-Tetrahydrocannabinolsäure (20-HETE) (Lasker 2000, Yan 2013). CYP4A11 ist eines der wichtigsten Enzyme und synthetisiert 30% des menschlichen 20-HETE (Huang 2020). 20-HETE wird sowohl in zerebralen und renalen Arteriolen als auch in renalen Glomeruli und in den Nierentubuli synthetisiert. Es kann entweder pro- oder antihypertensiv wirken, je nachdem, wo es seine Funktion ausübt. In den Nierentubuli hemmt 20-HETE die tubuläre Rückresorption von Natrium, was zu einer blutdrucksenkenden Natriurese führt. Allerdings kann es auch zu einer renalen Vasokonstriktion führen und den arteriellen Blutdruck erhöhen (Sarkis 2014, Yan 2013).

Das CYP4A11-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1p33, enthält 12 Exons (Yan 2013) und 20 unterschiedliche Introns (AceViews). Es ist bekannt, dass es hochgradig polymorph ist. Mehr als 120 Einzelnukleotid-Polymorphismen dieses Gens sind in der Tat verzeichnet worden (SNP-Datenbank ncbi, Yan 2013). Rs1126742, auch T8590C genannt, ist einer davon. Es bewirkt eine Substitution am Nukleotid 8590 von Thymin zu Cytosin, was eine Aminosäure-Substitution von Phenylalanin durch Serin an der Aminosäure 434 verursacht (Huang 2020). Dies reduziert durch einen Funktionsverlust die katalytische Aktivität des CYP4A11-Enzyms in vitro, was die Synthese von 20-HETE beeinträchtigt (Gainer 2005, Yan 2013).

Der mögliche Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus und der arteriellen Hypertonie ist in unterschiedlichen Studien untersucht worden, ohne dass es zu einem wissenschaftlichen Konsens kam. Mayer 2005 stellte nämlich fest, dass das C-Allel einen Risikofaktor für Bluthochdruck darstellt. In der gleichen Richtung berichtete Fava 2008 über eine positive Assoziation zwischen dem CC-Genotyp und der arteriellen Hypertonie, was allerdings durch eine von Ward 2008 durchgeführte Studie nicht bestätigt wurde. Darüber hinaus beobachtete auch Sugimoto 2008 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11 Gens und der arteriellen Hypertonie.

Um diese Inkonsistenz zu klären und um den Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der arteriellen Hypertonie zu untersuchen, ist dieses systematische Review und Meta-Analyse durchgeführt worden.

4.3.1 Material und Methoden

4.3.1.1 Literatursuche

Die elektronische Datenbank Pubmed ist bis August 2020 nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, durchsucht worden. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: „CYP4A11“, „Cytochrome P450 CYP4A11“, „T8590C“, „rs1126742“, „polymorphism“, „single nucleotid polymorphism“, „hypertension“. Die Identifizierung der Synonyme erfolgte entweder anhand der MeSH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia. Die Literaturrecherche ist anhand folgender Suchbegriffkombination durchgeführt worden:

„(“CYP4A11” OR “CYP4A11 protein, human” [Supplementary Concept] OR “Cytochrome P450 CYP4A11”) AND (“T8590C” OR “8590-CT” OR “rs1126742”) AND (“Polymorphism, Genetic”[Mesh] or “Polymorphism, Single Nucleotide”[Mesh]) AND “Hypertension”[Mesh]“. Hierbei konnten 11 Publikationen identifiziert werden. Die Titel und Abstrakte all dieser Publikationen sind gelesen worden.

Die Literaturrecherche wurde Februar 2022 aktualisiert. Es wurden keine neuen Publikationen identifiziert.

4.3.1.2 Einschlusskriterien

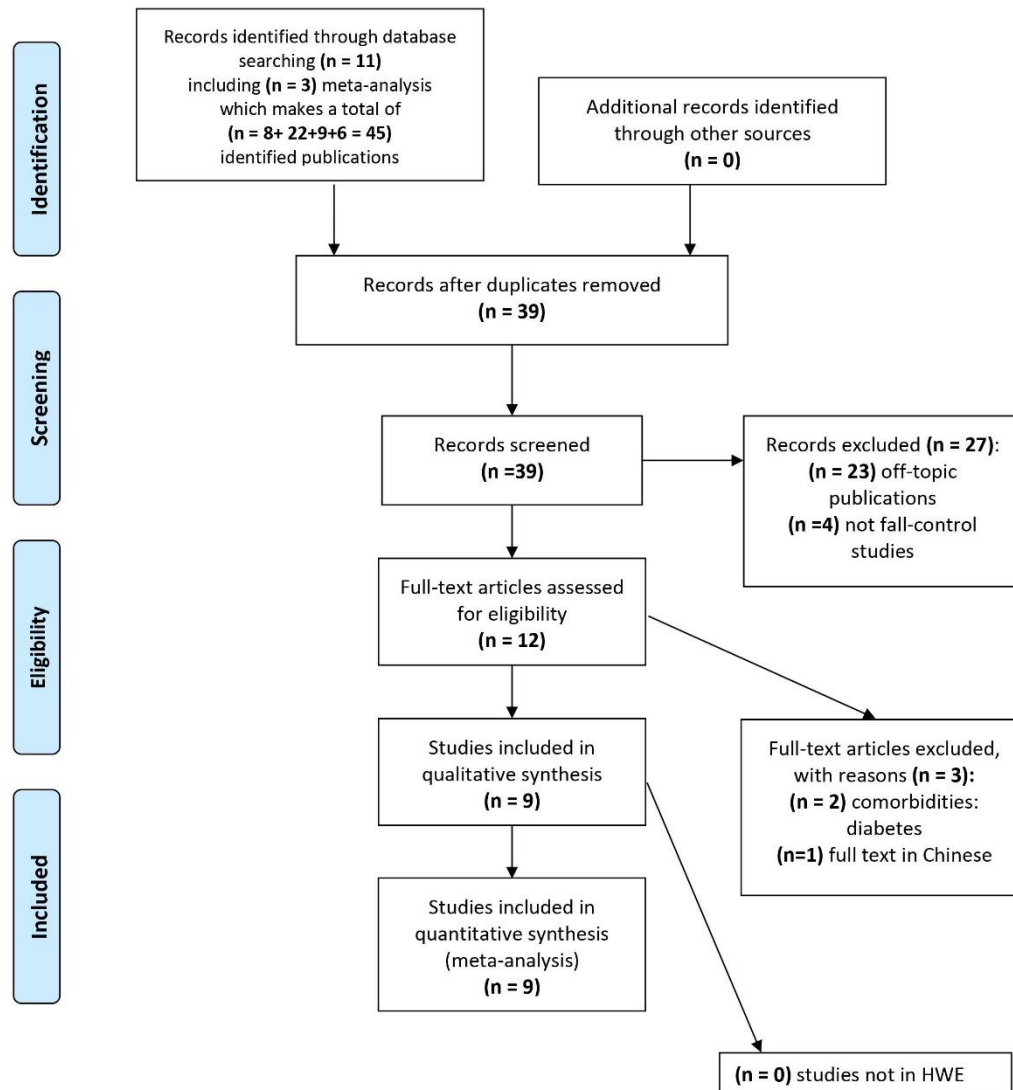
Die Einschlusskriterien sind wie in Kapitel 2)1) b) definiert worden.

4.3.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

Es wurden 11 Publikationen durch die Literaturrecherche identifiziert. Darunter waren 3 Meta-Analysen (Yu 2018, Hua Cheng Yan 2013 und Cheng Chang 2013), was die Anzahl der identifizierten Studien auf 45 erweiterte. 36 Studien entsprachen nicht den Einschlusskriterien und wurden deshalb ausgeschlossen. Dabei handelte es sich um 6 Duplikate, 23 Publikationen, die off-topic waren, 4 Studien, die keine Fall-Kontroll-Studien waren, 2 Studien, die Diabetiker involvierten, und 1 Studie, die nur auf Chinesisch zu finden war: Der Volltext der restlichen 9 Studien wurde genau gelesen und die Genotypverteilung der Kontrollgruppen wurde auf Konsistenz mit dem HWE geprüft. Somit konnten 9 Studien in der Meta-Analyse einbezogen werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 34 fasst den Auswahlprozess zusammen.



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Abbildung 34: Flussdiagramm T8590C CYP4A11

Die Datenextraktion erfolgte gemäß Kapitel 2) 1) c).

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Merkmale der Studien T8590C CYP4A11

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (p-value)
		ET	NT	ET			NT			
				TT	TC	CC	TT	TC	CC	
Zhang (2017)	China (Asian)	820	828	325	242	61	413	188	29	0,21
Sugimoto (2008)	Japan (Asian)	495	494	325	157	3	326	153	15	0,56
Ward (2008)	Australia (Caucasian)	161	74	115	41	5	54	19	1	0,64
Gainer JV1 (2005)	America (Caucasian)	195	197	126	64	5	152	41	4	0,53
Gainer JV2 (2005)	America (Caucasian)	670	868	494	166	10	678	180	10	0,61
Fava (2008)	Sweden (Caucasian)	3805	2170	2924	800	81	1665	475	30	0,61
Williams (2011)	America (mixed*)	332	147	227	94	11	109	34	4	0,50
Current (2012)	China (Asian)	328	297	175	132	21	150	123	24	0,86
Fu (2008)	Japan (Asian)	304	207	179	122	3	133	64	10	0,52

ET: patients with essential hypertonie ; NT: normotensive controls
*White, Black, Asian

4.3.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2)2) beschrieben.

4.3.2 Ergebnisse

4.3.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 34 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 9 relevante Studien identifiziert worden. Die Genotypverteilungen der Kontrollgruppe in allen dieser 9 Studien waren konsistent mit dem HWE. Somit konnten insgesamt 9 Studien in die quantitative Meta-Analyse einbezogen werden, was insgesamt 7110 Fälle und 5282 Kontrollen darstellt. Diese Studien sind zwischen 2005 und 2017 veröffentlicht worden und umfassen 4 asiatischen Studie, 1 europäische Studie, 1 australische Studie und 3 amerikanischen Studien. Die Stichprobengrößen reichen von 74 bis 3805. 4 Studien wurden in asiatischen Populationen, 4 in einer kaukasischen Bevölkerung und 1 in einer gemischten Population durchgeführt. Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 6 dargestellt.

4.3.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für den T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens ist das wild-type Allel T und das mutante Allel C. Es ergibt sich TT vs TC+CC als dominantes Modell und CC vs TT+TC als rezessives Modell. Eine Meta-Analyse der Studien, eine Sensitivitätsanalyse und eine Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind jeweils im dominanten und im rezessiven Modell durchgeführt worden.

4.3.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist eine hohe Heterogenität festgestellt worden ($I^2 = 70,8\%$; Cochran-Q-P = 0,0006 < 5%). Die Auswertung erfolgte daher anhand des random effect model. Das gepoolte OR betrug

1,20 ($P = 0,04 < 5\%$; 95% CI = 1,01 to 1,43). Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. In Abbildung 35 ist der passende Forest-Plot dargestellt.

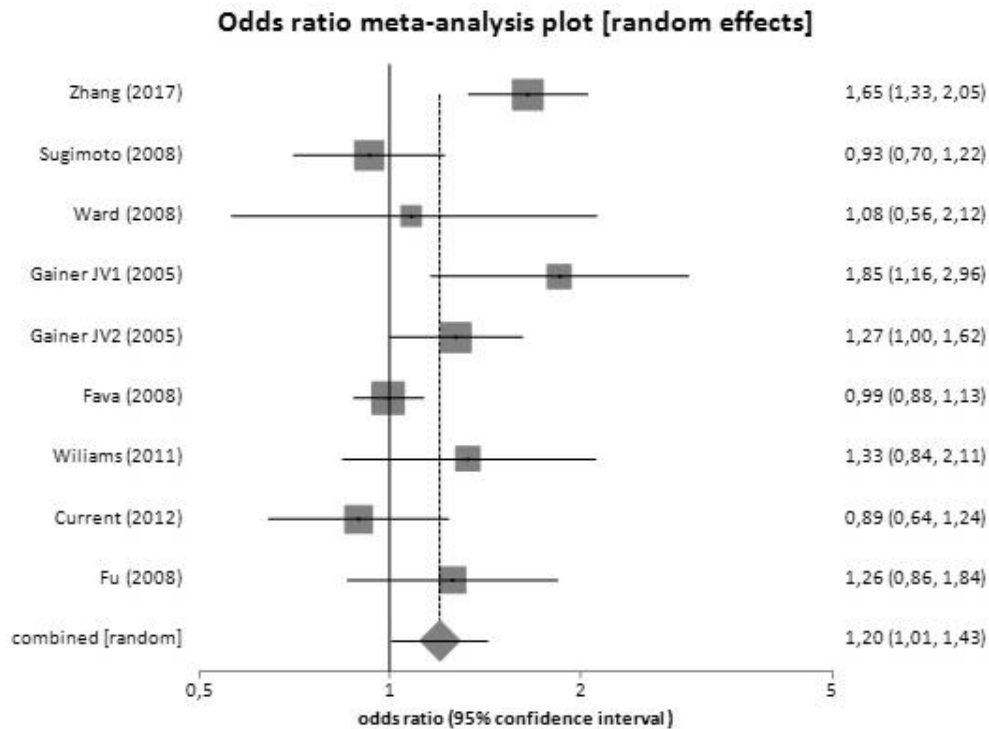


Abbildung 35: Forrest plot dominant model T8590C CYP4A11

4.3.2.2.2 Das rezessive Modell

Für das rezessive Modell ist mit einer $I^2 = 69,4\%$ eine hohe Heterogenität festgestellt worden. Der Cochran-Q- $P = 0,001 < 5\%$ sprach gegen eine statistische Homogenität der Werte, weshalb die Beurteilung der Ergebnisse anhand des random effect model erfolgte. Die gepoolte OR betrug 0,99 ($P = 0,98 > 5\%$; 95% CI = 0,60 to 1,65). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell. Das Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. Der Forest-Plot in Abbildung 36 fasst diese Resultate zusammen.

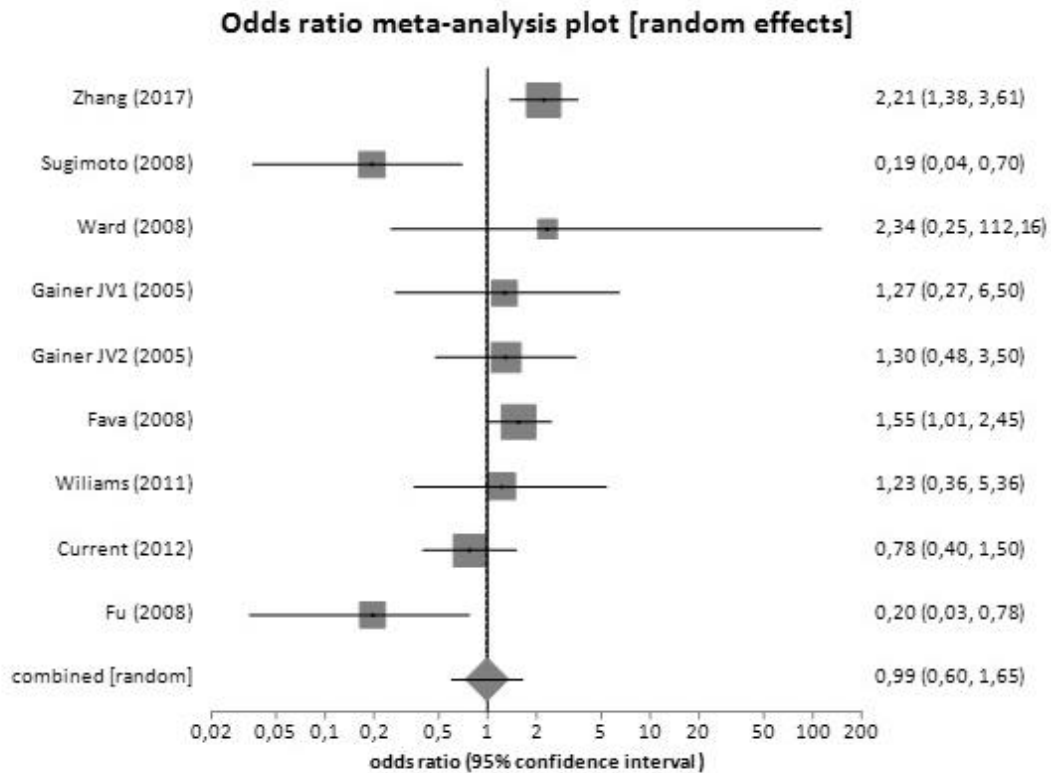


Abbildung 36: Forrest plot recessive model T8590C CYP4A11

4.3.2.2.3 Publikationsbias

Im Egger-Test zeigte sich im dominanten Modell mit einem $P = 0,38 > 5\%$ kein Hinweis auf einen Publikationsbias, was sich durch die relative Symmetrie des entsprechenden Funnel-Plots in Abbildung 37 bestätigt.

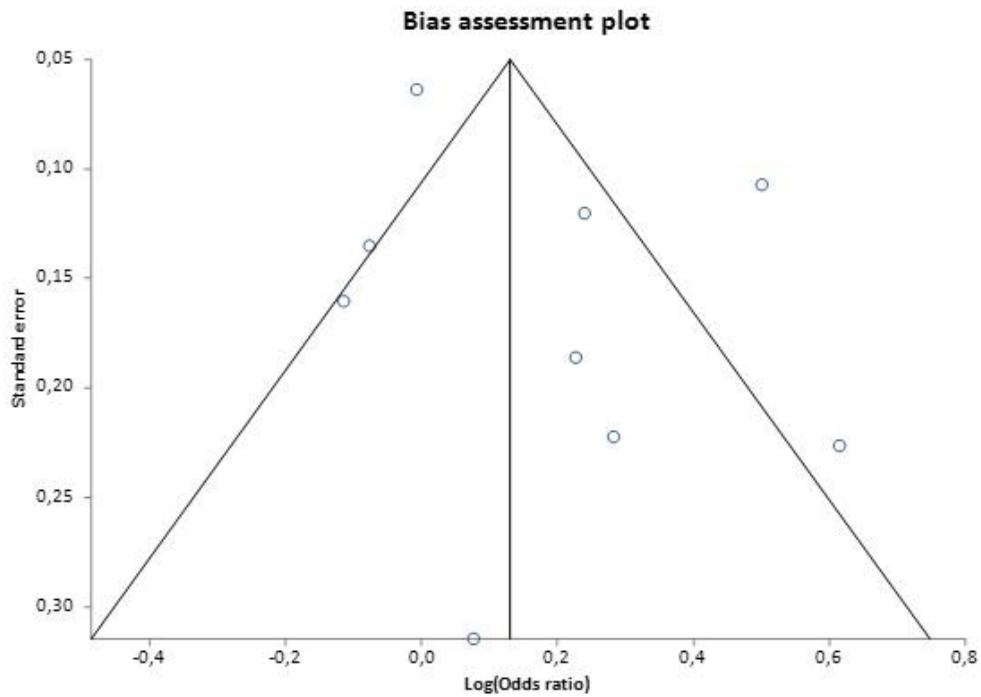


Abbildung 37: Funnel plot dominant model T8590C CYP4A11

Im rezessiven Modell bestand mit einem $P = 0,13 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. In Abbildung 38 ist der entsprechende Funnel-Plot dargestellt.

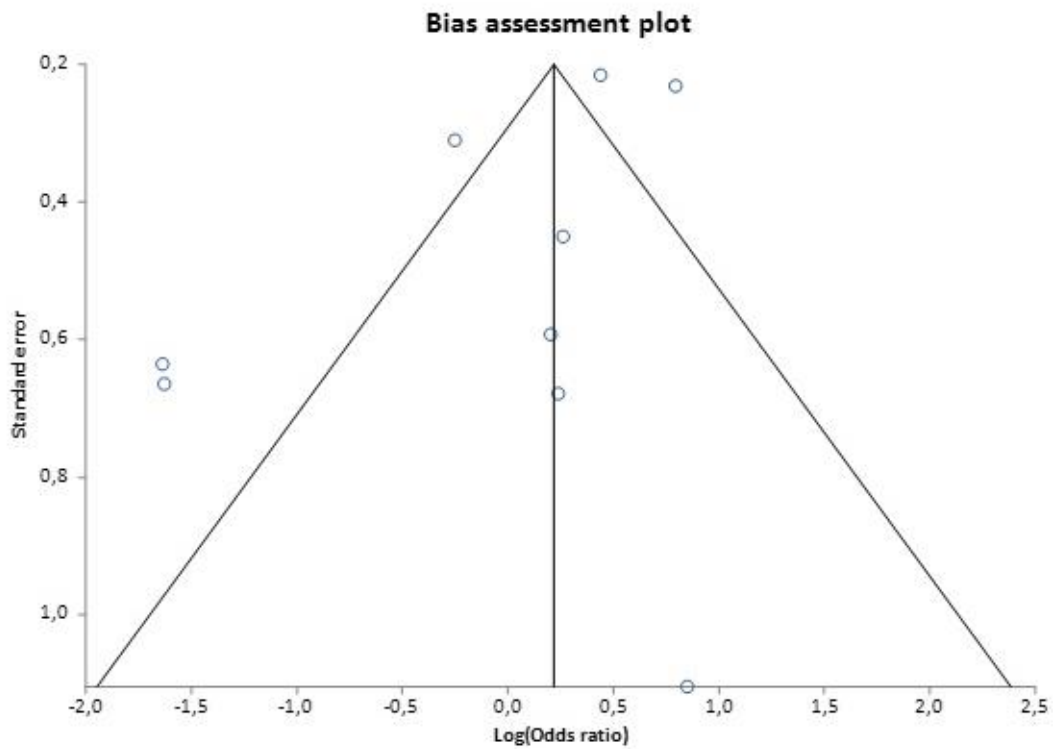


Abbildung 38: Funnel plot recessive model T8590C CYP4A11

4.3.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Alle Studien zeigten sich konform mit dem HWE.

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte durch sequentielles Weglassen einzelner Studien unter den verschiedenen genetischen Modellen.

Tabelle 7: Sequentielles Weglassen von einzelnen Studien T8590C CYP4A11

Study excluded	Model	OR	CI	P-value
Zhang (2017)	dominant	1,07	0,98 to 1,17	0,16
	recessive	0,85	0,49 to 1,47	0,56
Sugimoto (2008)	dominant	1,24	1,03 to 1,51	0,02
	recessive	1,14	0,86 to 1,51	0,42
Ward (2008)	dominant	1,21	1,01 to 1,45	0,05
	recessive	0,95	0,56 to 1,61	0,85
Gainer JV1 (2005)	dominant	1,15	0,97 to 1,37	0,11
	recessive	0,96	0,56 to 1,67	0,89
Gainer JV2 (2005)	dominant	1,19	0,97 to 1,45	0,09
	recessive	0,94	0,53 to 1,67	0,84
Fava (2008)	dominant	1,24	1,03 to 1,51	0,03
	recessive	0,88	0,47 to 1,68	0,71
Williams (2011)	dominant	1,19	0,99 to 1,43	0,07
	recessive	0,96	0,55 to 1,68	0,89
Current (2012)	dominant	1,24	1,03 to 1,50	0,02
	recessive	1,02	0,58 to 1,81	0,93
Fu (2008)	dominant	1,19	0,99 to 1,45	0,07
	recessive	1,18	0,75 to 1,86	0,48

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, beeinflusst das Ausschließen einzelner Studien das Endergebnis der Meta-Analyse im dominanten Modell nicht übermäßig. In allen Fällen besteht weiterhin ein positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der Ausschluss von Zhang 2017, Gainer JV1 2005, Gainer JV2 2005, Williams 2011 und Fu 2008 führt allerdings zum Verlust der statistischen Signifikanz des Ergebnisses.

Im rezessiven Modell sind stärkere Änderungen zu beobachten: Während der Ausschluss von Zhang 2017, Ward 2008, Gainer JV1 und JV2 2005, Williams 2011 und Fava 2008 zu einem statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens führt, erhält man beim Ausschluss von Sugimoto 2008, Current 2012 und Fu 2008 einen statistisch nicht signifikanten positiven Zusammenhang.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind, was das dominante Modell angeht, statistisch ziemlich robust. Im rezessiven Modell sind sie statistisch weniger stabil und sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden.

4.3.2.2.5 Subgruppenanalyse

Um zu untersuchen, wie stark der Faktor Ethnie auf unsere Ergebnisse Einfluss nimmt, haben wir eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Aufgrund der eingeschränkten Anzahl an Studien konnte nur eine

Stratifizierung in asiatischen und kaukasischen Subgruppen stattfinden. Dagegen konnte keine Subgruppenanalyse afrikanischer, arabischer und südamerikanischer Studien stattfinden.

4.3.2.2.5.1 Asiatische Subgruppe

Für die asiatische Subgruppe zeigte sich im dominanten Modell eine sehr hohe statistische Heterogenität (Cochran-Q-P = 0,0012 <5% $I^2 = 81,2\%$). Im random effect model ergab sich eine gepoolte OR=1,15 (95% CI = 0,83 to 1,59; P = 0,39 >5%). Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell für die asiatische Subgruppe. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Abbildung 39 stellt den entsprechenden Forest-Plot dar.

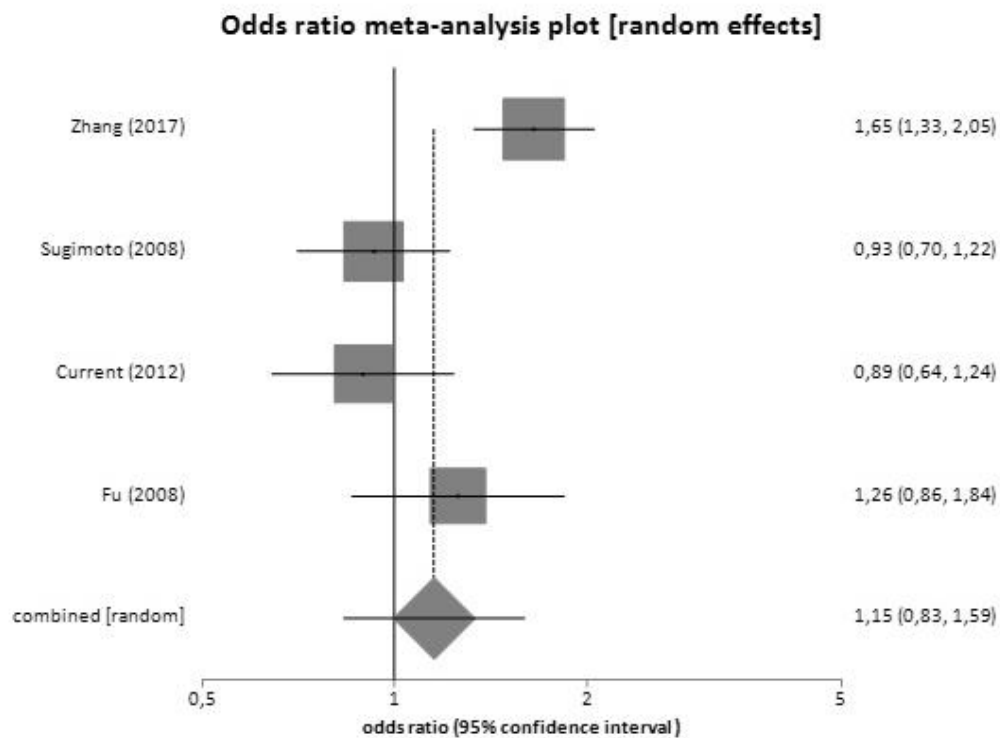


Abbildung 39: Forrest plot dominant model Asian subgroup T8590C CYP4A11

Der Egger-Test ergab mit einem $P = 0,39 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 40 zu finden.

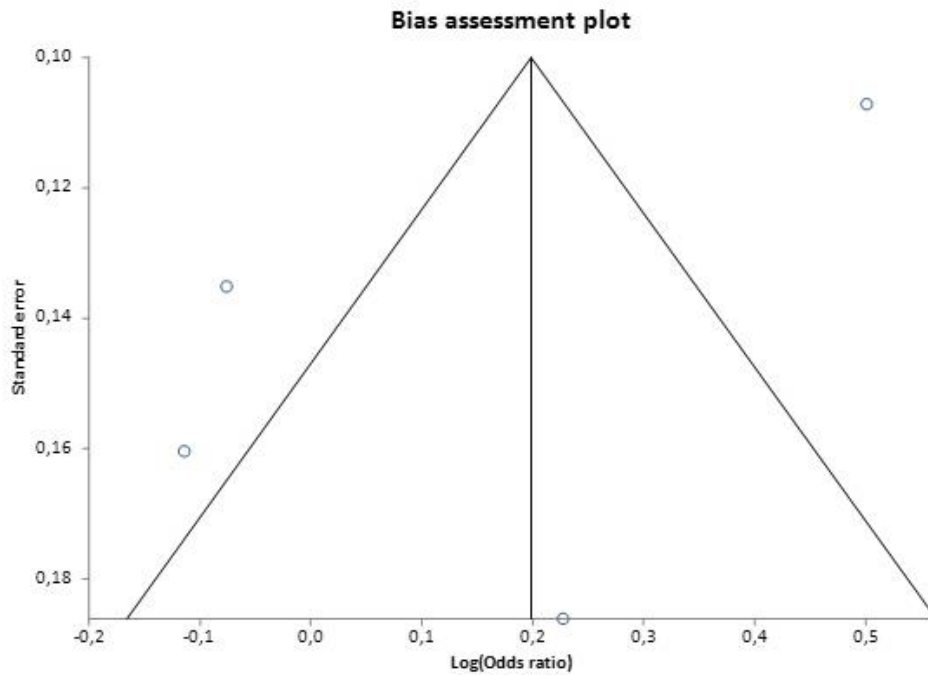


Abbildung 40: Funnel plot dominant model Asian subgroup T8590C CYP4A11

Für die asiatische Gruppe ergab sich im rezessiven Modell mit einem Cochran-Q-P $< 0,0001 < 5\%$ und eine $I^2=87,8\%$ eine sehr hohe statistische Heterogenität. Die Auswertung konnte anhand des random effect model erfolgen. Die gepoolte OR betrug 0,58 (95% CI = 0,189 to 1,77 ; P = 0,34 $> 5\%$), was als negativer Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie zu deuten ist. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 41 dargestellt.

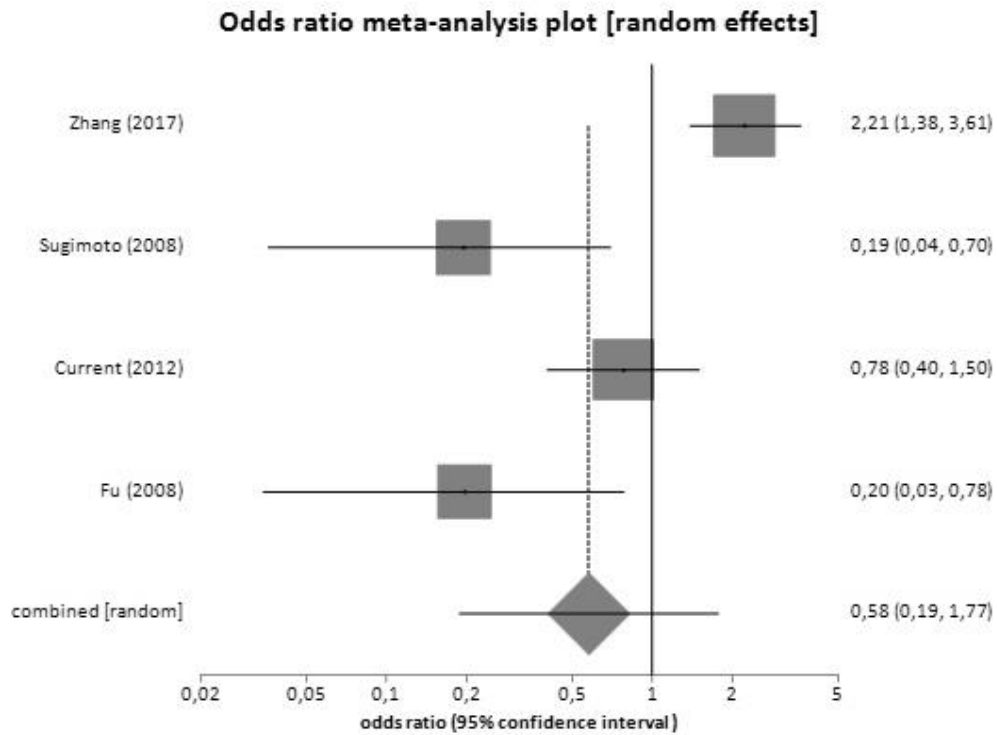


Abbildung 41: Forrest plot recessive model Asian subgroup T8590C CYP4A11

Im Egger-Test zeigte sich mit einem $P = 0,052 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 42 zu finden.

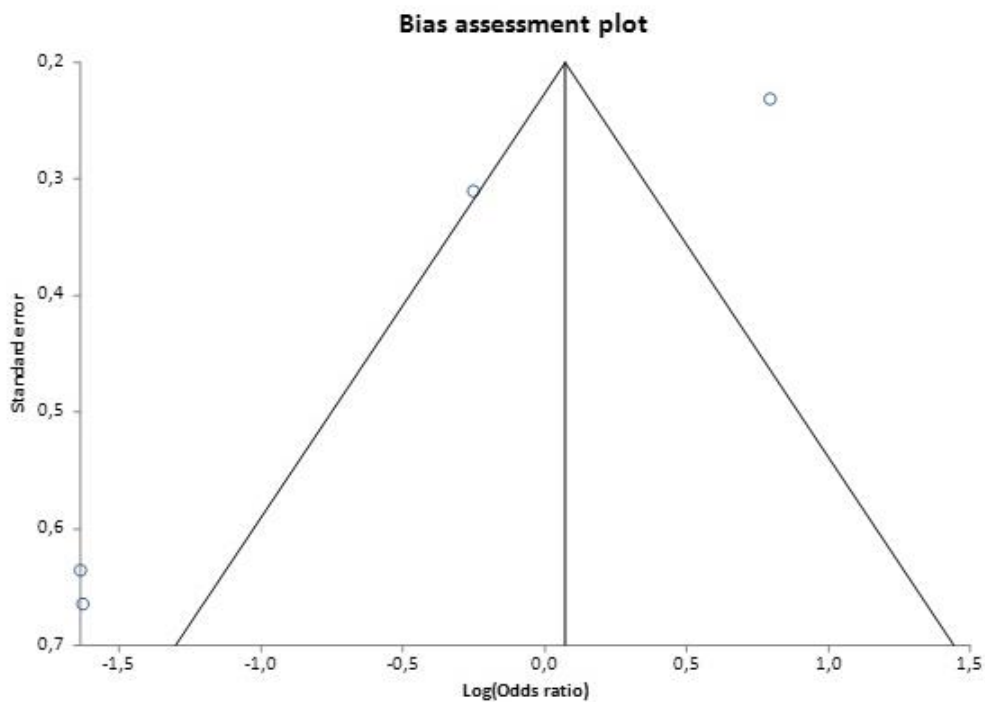


Abbildung 42: Funnel plot recessive model Asian subgroup T8590C CYP4A11

4.3.2.2.5.2 Kaukasische Subgruppe

Im dominanten Modell zeigte sich mit einem Cochran-Q-P=0,03 <5% und einer I²=67,4% eine ziemlich hohe statistische Heterogenität. Im random effect model betrug die gepoolte OR 1,22 (95% CI = 0,94 to 1,57; P = 0,13 >5%), was auf einen statistisch nicht signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie in der kaukasischen Subgruppe hindeutet. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 43 dargestellt.

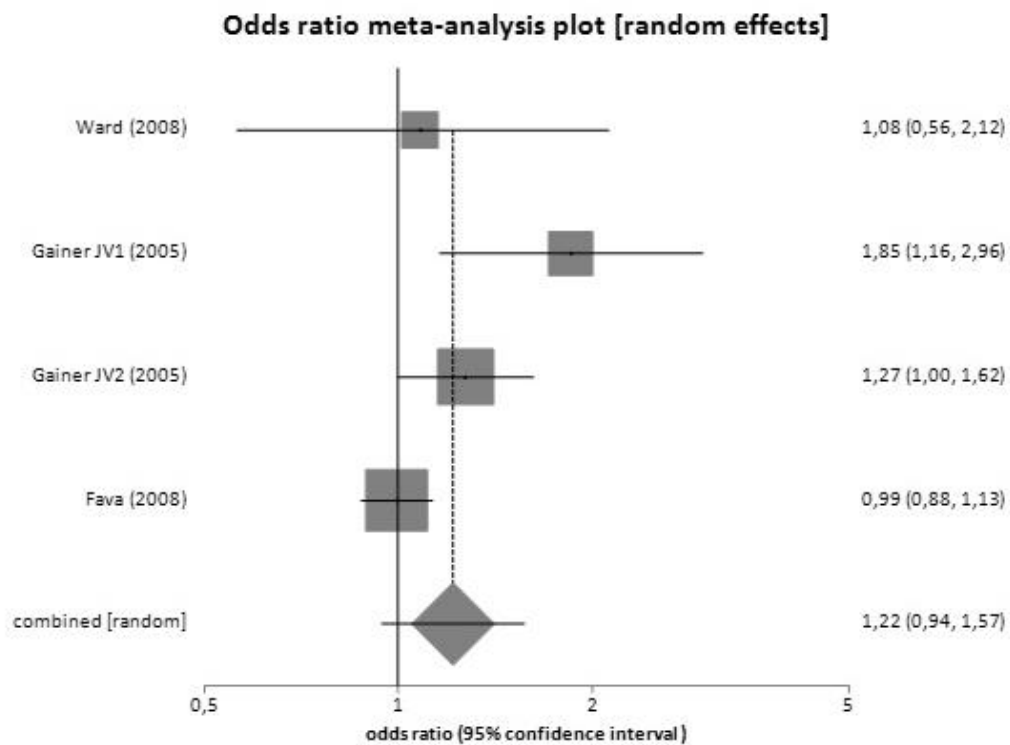


Abbildung 43: Forrest plot dominant model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11

Im Egger-Test ließ sich mit einem P = 0,28 >5% kein Hinweis auf Publikationsverzerrung feststellen. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 44 zu finden.

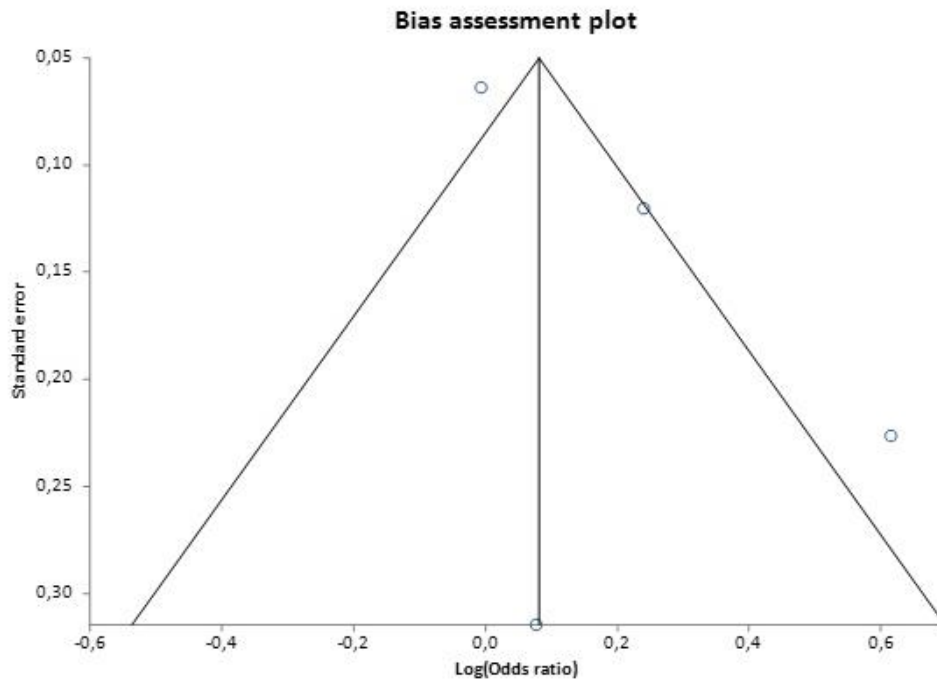


Abbildung 44: Funnel plot dominant model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11

Für das rezessive Modell ließ sich mit einem Cochran-Q-P=0,95>5% und eine $I^2=0\%$ eine statistische Homogenität der betrachteten Studien feststellen. Laut dem fixed effect model bestand mit einer gepoolten OR = 1,51 (95% CI = 1,05 to 2,16; P = 0,03<5%) ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie in der kaukasischen Subgruppe. In Abbildung 45 ist der entsprechende Forrest-Plot dargestellt.

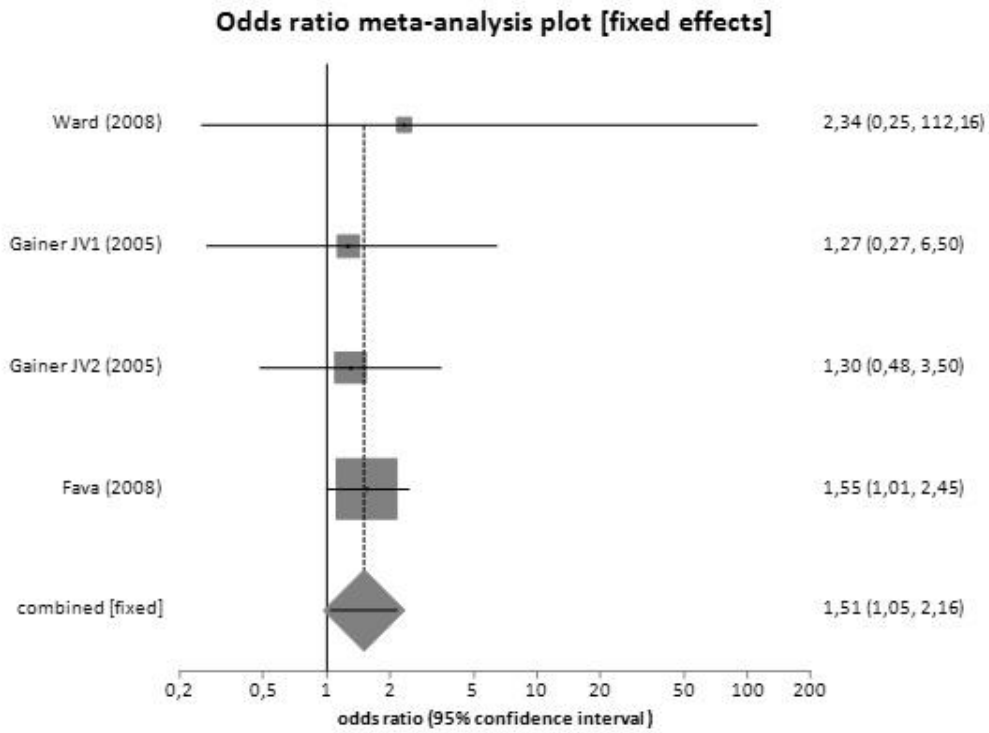


Abbildung 45: Forrest plot recessive model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11

Im Egger-Test bestand mit einem $P = 0,98 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. In Abbildung 46 ist der entsprechende Funnel-Plot zu finden.

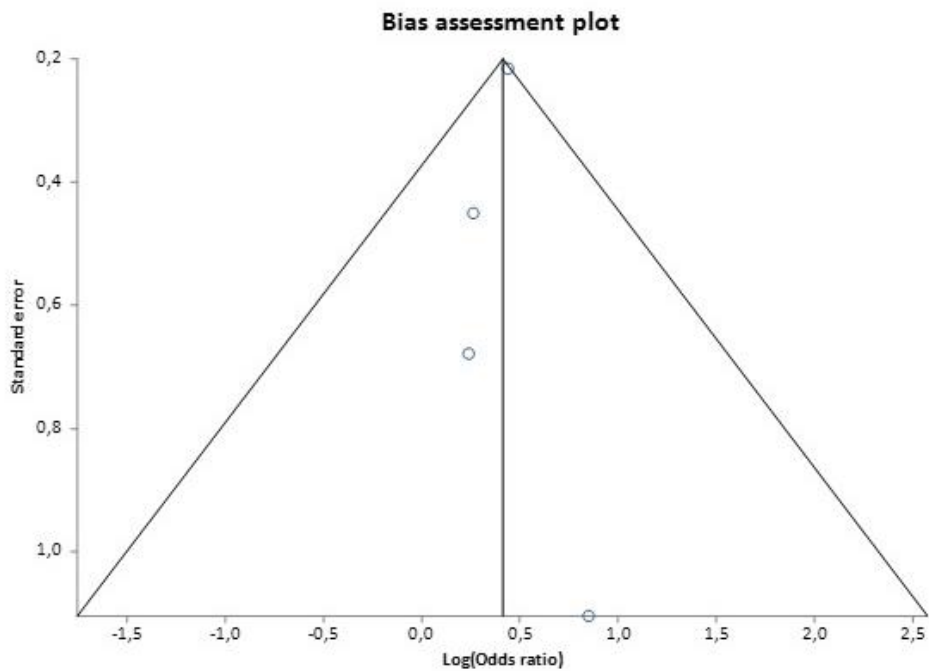


Abbildung 46: Funnel plot recessive model Caucasian subgroup T8590C CYP4A11

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse:

- Im dominanten Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - Im rezessiven Modell kein Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im dominanten Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des ACYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im dominanten Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im rezessiven Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ Es gibt im dominanten Modell eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Im rezessiven Modell besteht keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem T88590C Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Im rezessiven Modell variiert das Ergebnis allerdings stark je nach Ethnizität.

4.4 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen des Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie

Alpha-Adducin gehört zur Familie der Adducine. Diese sind Zytoskelettproteine und werden von drei Genen kodiert: das Alpha-, Beta- oder Gamma-Adducin-Gen. Adducine sind heterodimere Proteine. Je nachdem welches Gen für sie kodiert, enthalten sie eine Alpha- Beta- oder Gamma-Untereinheit. Sie weisen teilweise eine ähnliche Struktur auf. So bestehen Alpha- und Beta-Adducine aus einer protease-resistenten N-terminalen Region und einer proteasesensiblen, hydrophilen C-terminalen Region (Joshi 1991, gencards Refseq Aug 2017). Alpha- und Gamma-Adducine kommen im menschlichen Organismus ubiquitär vor. Beta-Adducine werden in höheren Konzentrationen eher im Gehirn und im hämatopoetischen Gewebe exprimiert. Alpha-Adducin bindet mit hoher Affinität an Ca(2+)/Calmodulin, wirkt als Substrat für die Proteinkinasen A und C und nimmt an Prozessen des interzellulären Kontakts, der Signaltransduktion und des transmembranären Ionentransports teil (Ju 2003, Hughes 1995, Ramu 2010, gencards Refseq, Aug 2017).

Das Alpha-Adducin-Gen, auch ADD1 genannt, befindet sich auf dem Chromosom 4 an der Position 2904980 und besteht aus 30 unterschiedlichen Introns und 16 Exons (ncbi ace-view, Niu 2010). Auf molekularer Ebene sind das Alpha-Adducin-Gen und seine Rolle in der Entwicklung der arteriellen Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen mehrfach untersucht worden (Cusi 1997). Dem Einzelnukleotid-Polymorphismus Gly460Trp, auch als rs4961, G460W oder G460T bezeichnet, wurde dabei eine besondere Aufmerksamkeit zugeteilt. Dieser Polymorphismus besteht aus einem Austausch von Guanin zu Thymin am Nukleotid 614 am Exon 10 auf dem Chromosom 4p16, was zu einer Aminosäuresubstitution von Glycin zu Tryptophan an der Aminosäureposition 460 führt (Liu 2010).

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht. Es kam allerdings zu keinem Konsens. Während manche Studien (Shioji 2004, Barlassina 2000, Tamaki 1998) eine positive Assoziation zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des ADD1-Gen und der essentiellen Hypertonie feststellten, berichteten andere Studien über eine negative Ergebnisse (Shin 2004, Larson 2000, Ishikawa 1998).

Um diese Inkonsistenz zu klären, ist dieses systematische Review und Meta-Analyse durchgeführt worden.

4.4.1 Material und Methoden

4.4.1.1 Literatursuche

Die elektronische Datenbank Pubmed wurde bis September 2020 nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, durchsucht. Die Suchbegriffe dieser Recherche waren folgende: "alpha-adducin", "ADD1", "Gly460Trp", "G460W", "rs4961", "polymorphism", "single nucleotide polymorphism", "hypertension". Die Synonyme wurden entweder anhand der MeSH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert. Die Literaturrecherche erfolgte anhand folgender Suchbegriffkombination: ("alpha-adducin" or "ADD1") AND ("Gly460Trp" or "G460W" or "rs4961") AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] or "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND ("Hypertension"[Mesh]). Hierbei wurden 81 Studien identifiziert.

Die Literaturrecherche wurde Februar 2022 mit der gleichen Suchbegriffkombination aktualisiert. Es wurden keine neuen Publikationen identifiziert.

4.4.1.2 Einschlusskriterien

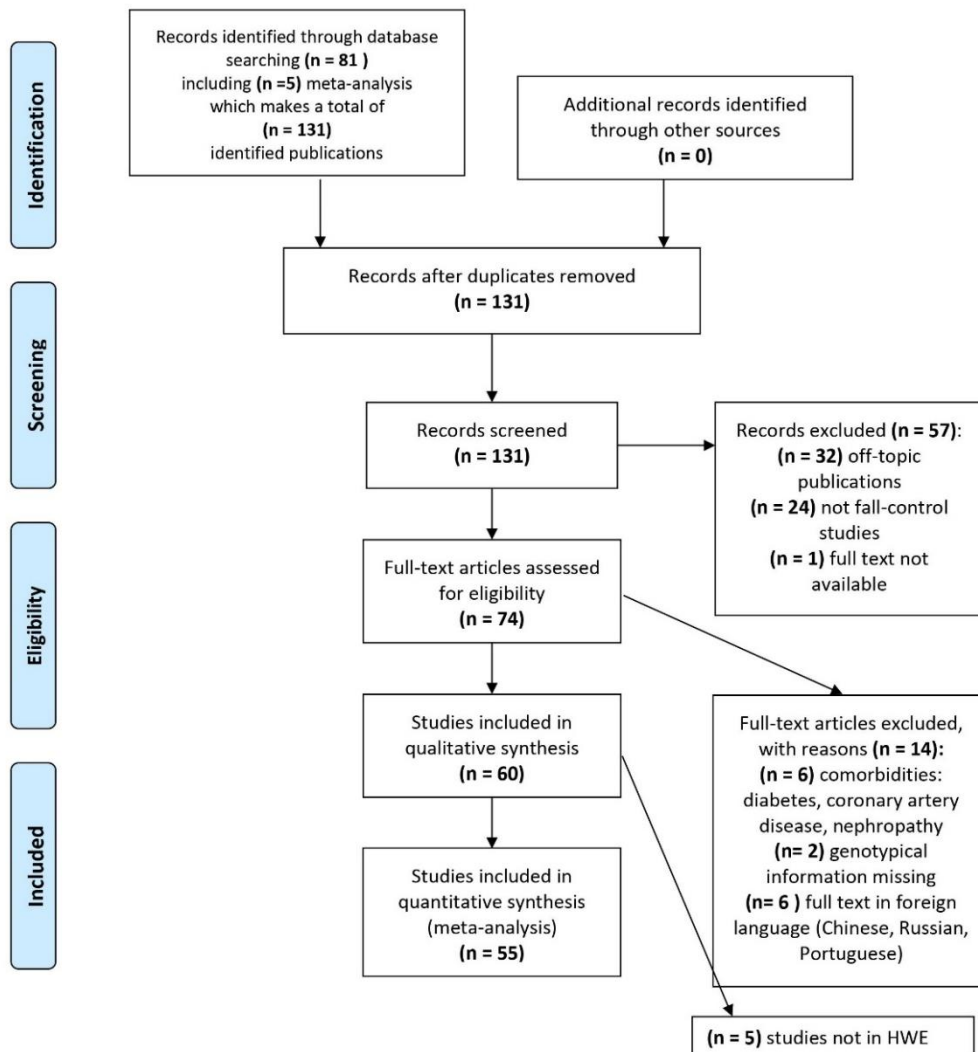
Die Einschlusskriterien wurden im Kapitel 2) 1) b) definiert.

4.4.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

81 Publikationen wurden durch die Literaturrecherche identifiziert, darunter waren 5 Meta-Analysen, was die Anzahl der identifizierten Publikationen auf 131 erweiterte. Die Titel und Abstracts aller dieser Publikationen wurden gelesen. Studien, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Dies betraf insgesamt 71 Studien, davon 6 wegen Komorbiditäten, 24 Studien die keine Fallkontrollstudien waren, 32 Studien die off-topic waren, 1 Studie deren Volltext nicht zu finden war, 2 Studien in denen die genotypische Information ungenügend war und 6 Studien, die auf Chinesisch, Portugiesisch beziehungsweise Russisch verfasst waren. Der Volltext der 60 restlichen Studien wurde genau gelesen und nach Ausschluss von weiteren 5 Studien, in denen die Genotypverteilung der Kontrollgruppe mit dem HWE inkonsistent war, wurden am Ende 55 Studien in die Meta-Analyse einbezogen. Das Flussdiagramm in Abbildung 47 fasst den Auswahlprozess zusammen.



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Abbildung 47: Flussdiagramm Gly460Trp Alpha-adducin Gen

Die Datenextraktion erfolgte gemäß Kapitel 2) 1) d).

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8:Merkmale der Studien Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype						HWE p-value
		ET	NT	ET			NT			
				GG	GT	TT	GG	GT	TT	
Alam 2000	Australia (Caucasian)	85	124	51	31	3	84	35	5	0,58
Cusi 1997	Italy (Caucasian)	477	332	289	166	22	243	78	11	0,14
Fava 2007	Sweden (Caucasian)	3827	2178	2409	1266	152	1363	717	98	0,76
Kohli 2016	India (Asian)	400	545	245	137	18	311	209	25	0,17
Mead 2005	UK (Caucasian)	73	242	51	20	2	145	82	15	0,46
Melander 2000	Sweden (Caucasian)	374	419	257	107	10	259	138	22	0,52
Polonikov 2011	Russia (Caucasian)	205	207	137	63	5	142	63	2	0,08
Psaty 2000	Netherlands (Caucasian)	270	936	163	86	21	556	328	52	0,69
Ramu 2010	India (Asian)	432	461	255	154	23	293	149	19	0,99
Soualmia 2016	Tunisia (North African)	280	257	220	49	11	225	29	3	0,08
Sunder-Plassmann 2002	Austria (Caucasian)	182	182	132	46	4	123	54	5	0,75
Wang 1999	Australia (Caucasian)	112	196	70	33	9	112	73	11	0,84
Wang 2002	Belgium (Caucasian)	423	1421	254	151	18	843	498	80	0,57
Yazdanpanah 2006	Netherlands (Caucasian)	2217	4251	1394	713	110	2624	1427	203	0,43
Han 2015	China (Asian)	1019	1020	331	443	245	262	498	260	0,45
He 2001	China (Asian)	138	121	35	73	30	39	53	29	0,19
Ishikawa 1998	Japan (Asian)	170	194	52	85	33	63	96	35	0,88
Ju 2003	China (Asian)	256	492	90	109	57	135	248	109	0,81
Kato 1998	Japan (Asian)	223	159	70	109	44	63	66	30	0,09
Nakamura 2007	Japan (Asian)	2414	2226	853	1105	456	726	1066	434	0,23
Niu 2010	China (Asian)	475	475	149	216	110	139	231	105	0,63
Shin 2004	Korea (Asian)	321	582	122	147	52	204	283	95	0,85
Shoji 2004	Japan (Asian)	775	1105	239	377	159	305	560	240	0,57
Sugimoto 2002	Japan (Asian)	673	769	198	328	147	212	374	183	0,47
Tamaki 1998	Japan (Asian)	185	98	68	95	22	22	56	20	0,16
Wang 2014	China (Asian)	170	154	53	92	25	49	79	26	0,54
Zhang 2013	China (Asian)	902	904	278	432	192	239	441	224	0,47
Barlassina 2000	Italy (Black)	148	94	126	20	2	88	6	0	0,75
Larson 2000	USA (Black)	472	432	408	63	1	374	54	4	0,20
Province 2000	USA (mixed)	94	77	83	8	3	59	16	2	0,48
Li 2012	China (Asian)	229	372	25	92	53	49	79	26	0,54
He 1999	China (Asian)	138	121	35	73	30	39	53	29	0,19
Hou 2000	China (Asian)	183	129	54	84	45	36	66	27	0,75
Jiang 2003	China (Asian)	189	147	44	94	51	35	79	33	0,36
Dou 2004	China (Asian)	234	234	42	113	79	66	117	51	0,95
Xu 2005	China (Asian)	348	184	91	174	83	49	88	47	0,56
Dong 2006	China (Asian)	97	87	23	49	25	21	40	26	0,47
Hu 2006	China (Asian)	396	214	114	200	82	59	104	51	0,47
Zhan 2006	China (Asian)	190	94	43	98	49	17	53	24	0,19
Zhao 2006	China (Asian)	278	231	117	72	89	64	112	55	0,66
Bian 2007	China (Asian)	160	151	35	79	46	40	69	42	0,29
Li 2007	China (Asian)	80	80	17	42	21	25	38	17	0,72
Lu 2007	China (Asian)	150	150	38	76	36	55	72	23	0,94
Gong 2009	China (Asian)	196	192	38	84	74	42	101	49	0,46
Lin 2009	China (Asian)	1081	604	311	540	230	215	298	91	0,46
Zhong 2011	China (Asian)	305	305	75	161	69	87	149	69	0,73
Li 2004	China (Asian)	235	132	56	119	60	35	62	35	0,49
Zhang 2005	China (Asian)	278	220	71	144	63	58	121	41	0,11
Huang 2008	China (Asian)	123	110	42	51	30	31	50	29	0,34
Wang 2007	Mongolia (Asian)	100	50	20	43	37	12	31	7	0,07
Guo 2005	China (Asian)	116	326	24	65	27	70	176	80	0,14
Hou 2000	China (Asian)	183	129	54	84	45	36	66	27	0,75
Jing 2006	China (Asian)	463	260	110	262	91	70	136	54	0,42
Huang 2007	China (Asian)	256	495	59	107	90	124	237	134	0,35
Melander 2000 Sw	Sweden (Caucasian)	294	265	198	98	8	158	92	15	0,74
Melander 2000 F	Finland (Caucasian)	80	154	59	19	2	101	46	7	0,55

ET: patients with essential hypertension ; NT: normotensive controls

4.4.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2) 2) beschrieben.

4.4.2 Ergebnisse

4.4.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 47 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 60 relevante Studien identifiziert worden. 5 Studien wurden ausgeschlossen, weil die Genotypverteilung der Kontrollgruppe nicht mit dem HWE konsistent war. Letztendlich wurden 55 Studien in die quantitative Meta-Analyse einbezogen, was insgesamt 24174 Fälle und 26089 Kontrollen repräsentiert. Diese 55 Studien wurden zwischen 1997 und 2016 veröffentlicht und umfassen 39 asiatische Studien, 11 europäische Studien, 2 australische Studien, 2 amerikanische Studien und eine nordafrikanische Studie. Die Stichprobengrößen reichen von 50 bis 4251. 39 Studien wurden in asiatischen Populationen, 13 in kaukasischen Bevölkerungen, 2 bei Probanden australischer Herkunft und 1 in einer nordafrikanischen Bevölkerung durchgeführt. Die Genotypverteilungen in den Kontrollgruppen aller eingeschlossenen Studien sind konsistent mit dem HWE ($X^2 \leq 3,841$). Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 8 dargestellt.

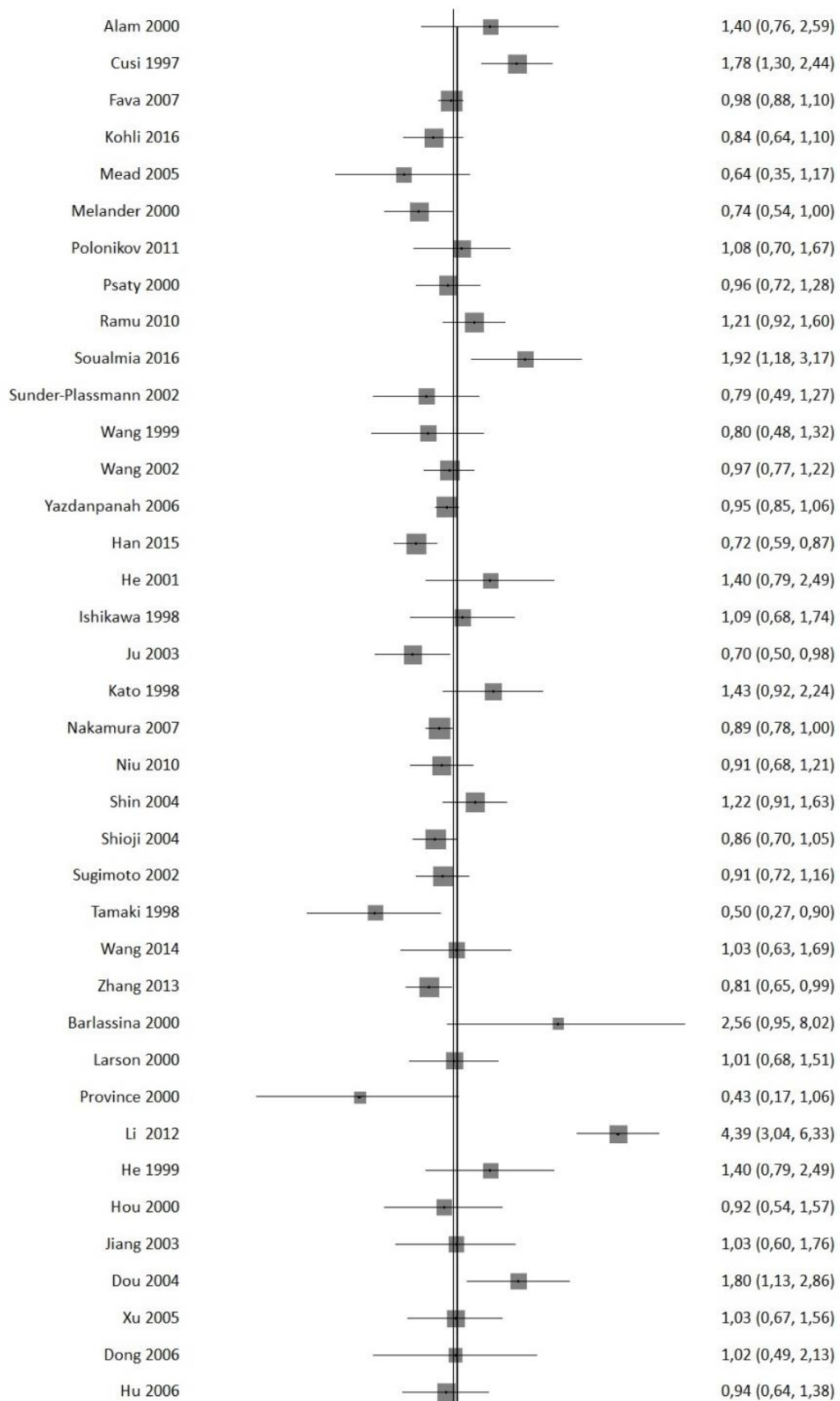
4.4.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für das Alpha-Adducin-Gen ist das wild-type Allel G und das mutante Allel T. Daraus ergibt sich GG vs GT+TT als dominantes Modell und TT vs GT+GG als rezessives Modell. Eine Meta-Analyse der Studien und eine Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind jeweils im dominanten und im rezessiven Modell durchgeführt worden.

4.4.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist mit einer $I^2=71,8\%$ und einem Cochran-Q- $P<0,0001<5\%$ eine hohe Heterogenität festgestellt worden. Die Bewertung fand also anhand des random effect model statt. Die gepoolte OR betrug 1,04 (GG vs GT+TT: $P=0,416$, 95% CI = 0,95 to 1,13). Es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. In Abbildung 48 ist das entsprechende Forest-Plot dargestellt.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



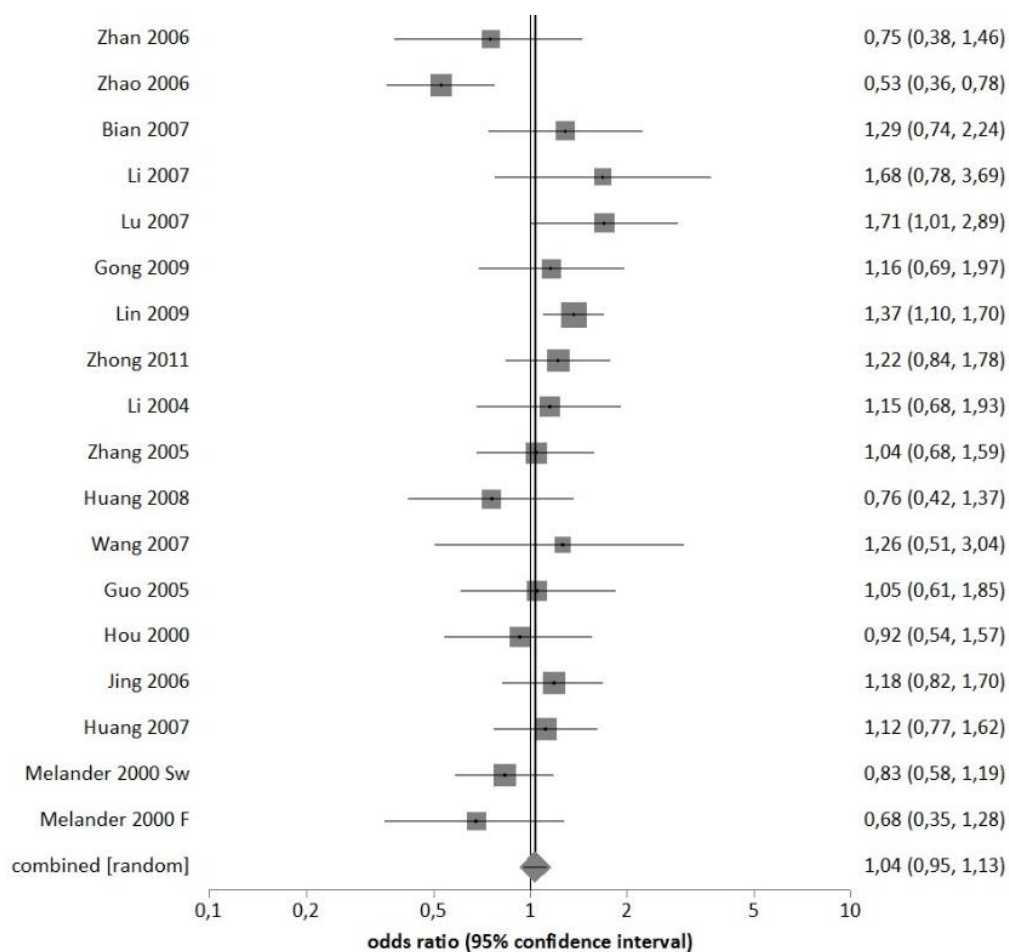
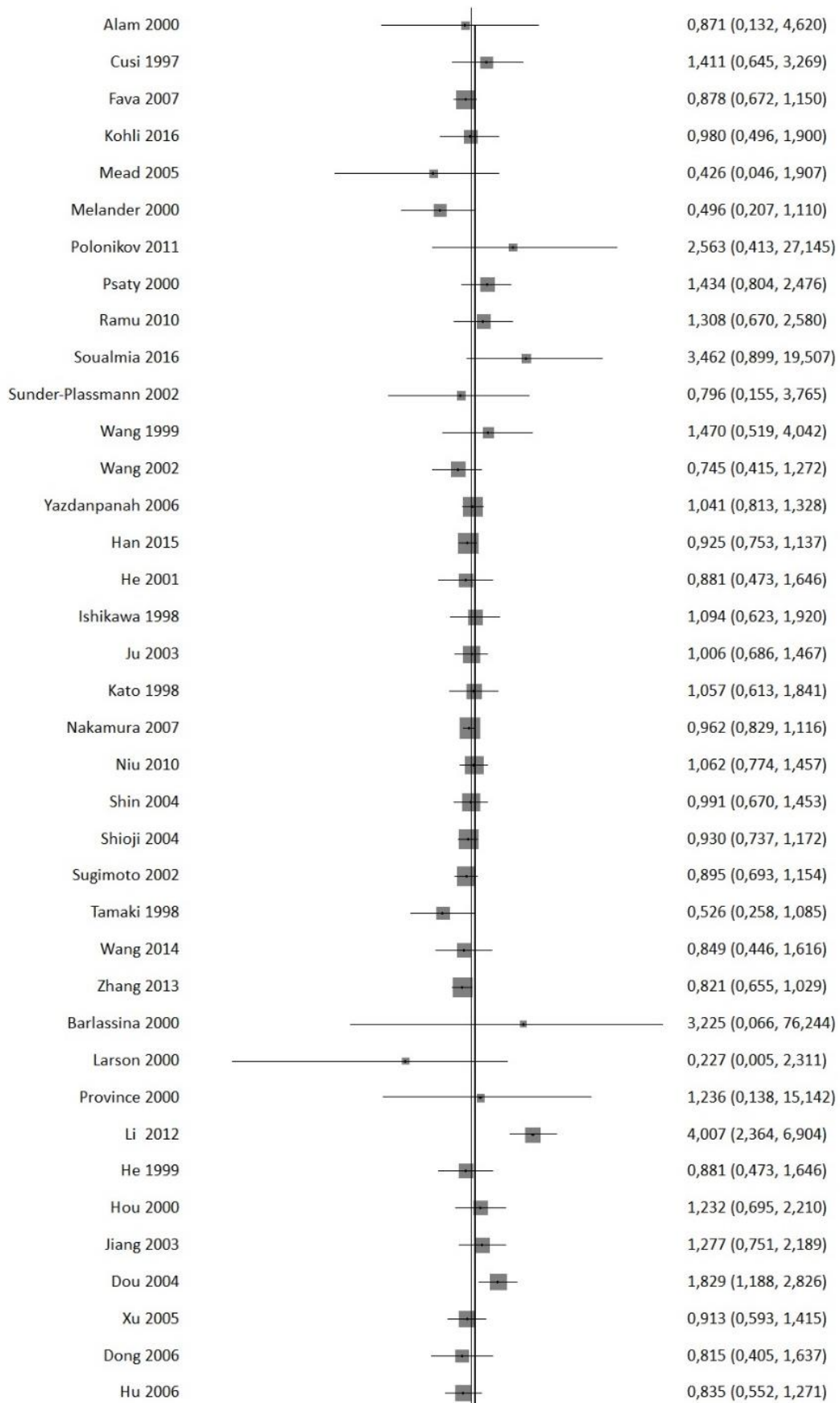


Abbildung 48: Forrest plot dominant model Gly460Trp Alpha-Adducin

4.4.2.2.2 Das rezessive Modell

Für das rezessive Modell ist eine moderate Heterogenität beobachtet worden ($I^2=49,6\%$; Cochran-Q- $P<0,0001<5\%$). Im random effect model ergab sich mit einer gepoolten OR von 1,08 (TT vs GT+GG: $P=0,08$; 95% CI= 0,99 to 1,18) kein Zusammenhang zwischen dem-Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist auch hier nicht statistisch signifikant. Der entsprechende Forrest-Plot ist in Abbildung 49 repräsentiert.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



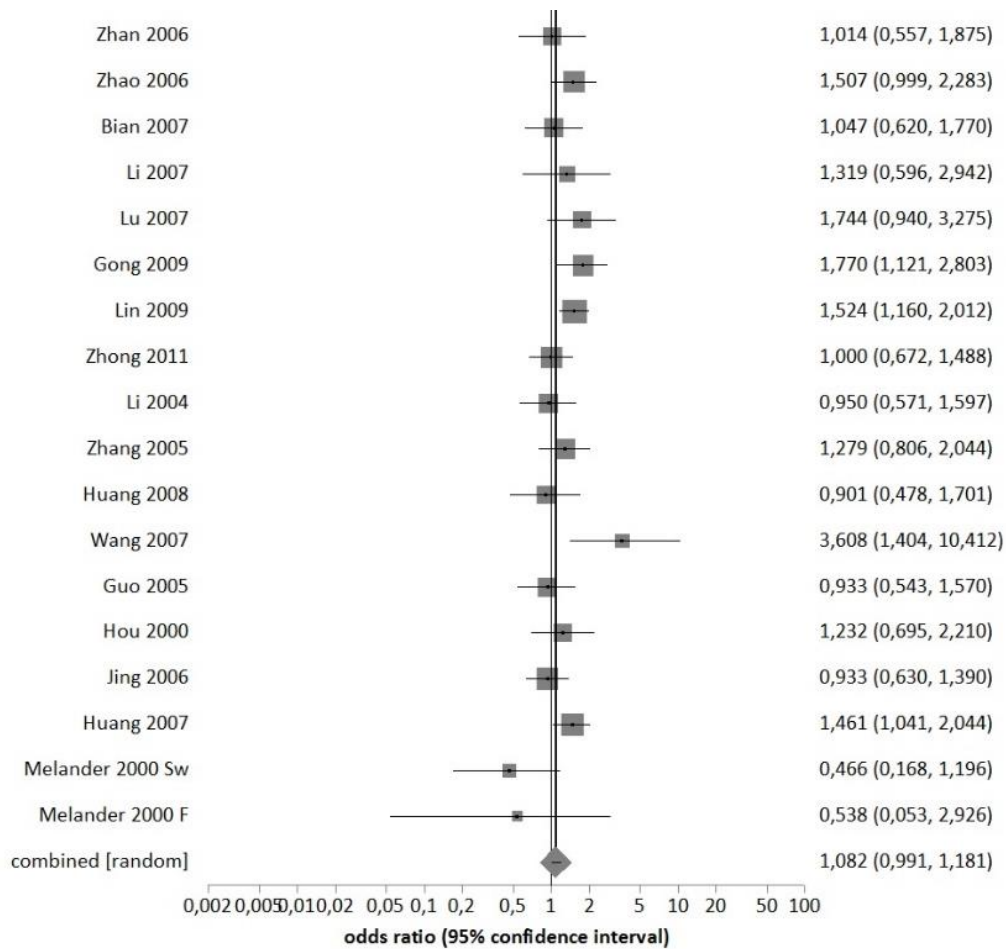


Abbildung 49: Forrest plot recessive model Gly460Trp Alpha-Adducin

Der Polymorphismus Gly4620Trp des Alpha-Adducin-Gens ist weder im dominanten noch im rezessiven Modell mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant zu assoziieren.

4.4.2.2.3 Publikationsbias

Im Egger-Test zeigte sich für das dominante Modell mit einem $P=0,13 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 50 zu finden.

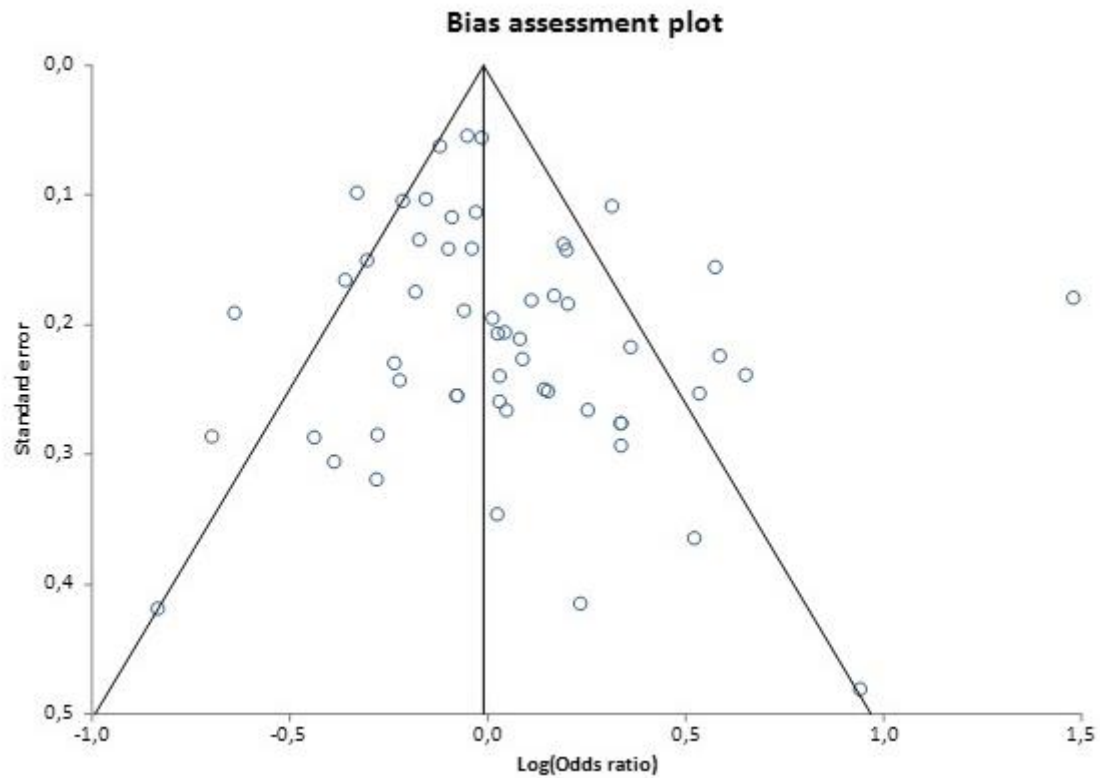


Abbildung 50: Funnel plot dominant model Gly460Trp Alpha-Adducin

Für das rezessive Modell ergab sich im Egger-Test mit einem $P=0,24 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende symmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 51 dargestellt.

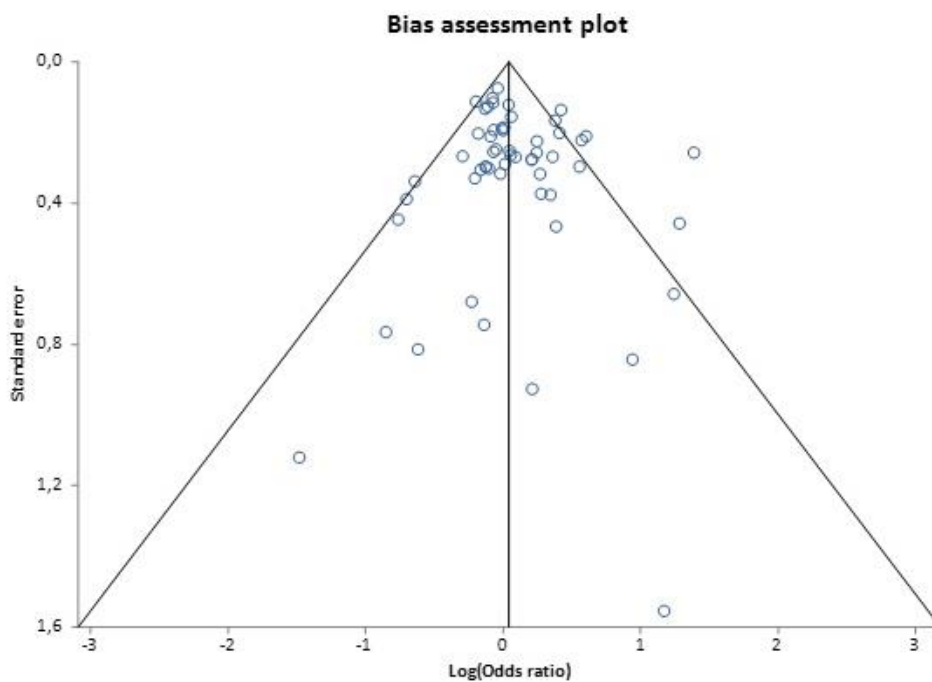


Abbildung 51: Funnel plot recessive model Gly460Trp Alpha-Adducin

4.4.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um die Effekte einer Modifikation der Einschlusskriterien auf die statistischen Ergebnisse zu untersuchen. Hierfür sind nicht HWE-konforme Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen worden. Die Merkmale dieser Studien sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

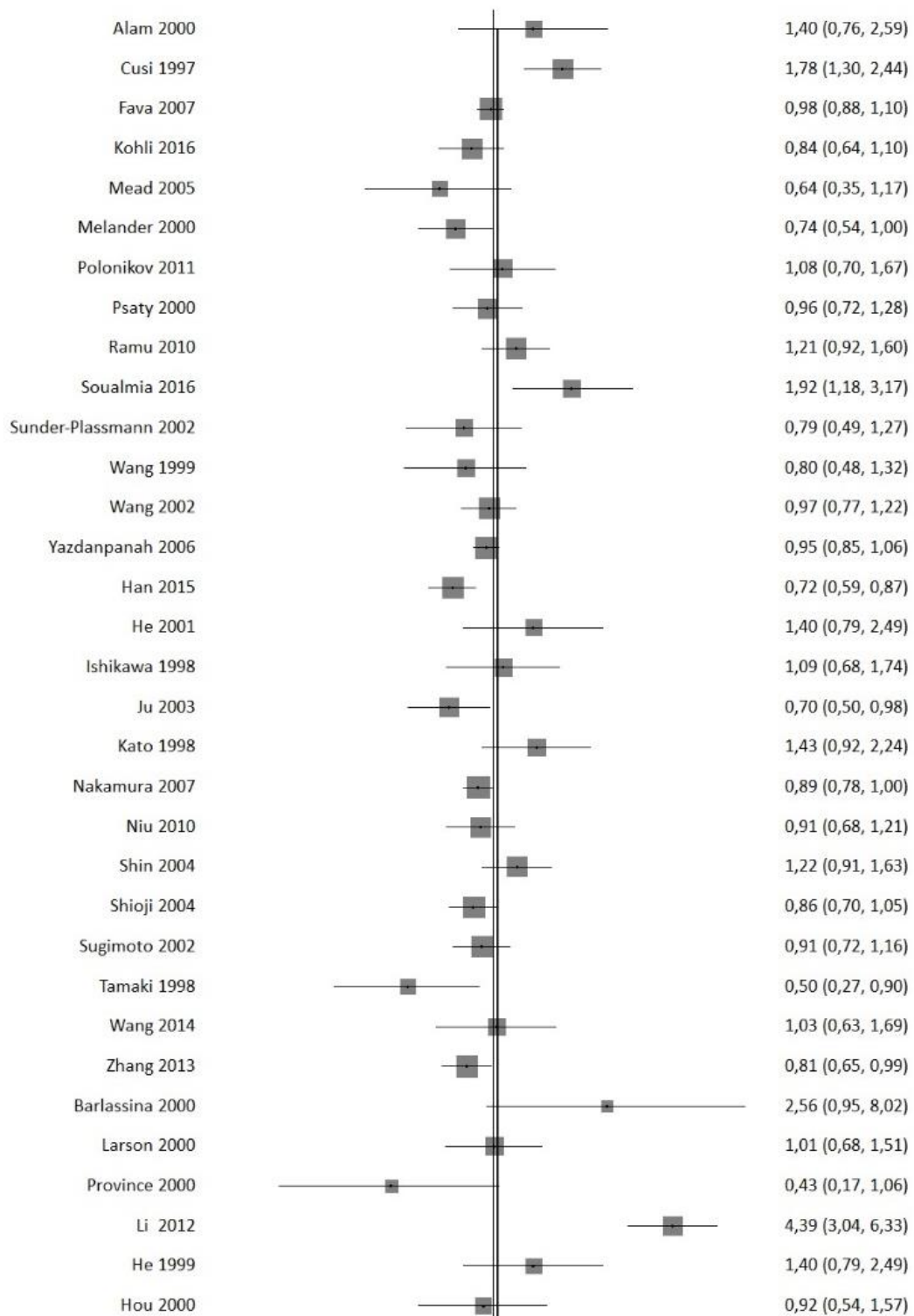
Tabelle 9: HWE nicht-konforme Studien Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype						HWE P-value
		ET	NT	ET			NT			
				GG	GT	TT	GG	GT	TT	
Kaplan 2014	Turkey (Caucasian)	58	58	40	14	4	42	10	6	<0,001
Sousa 2017	Portugal (Caucasian)	817	797	573	219	25	572	215	10	0,04
Zhao 2009	China (Asian)	331	293	53	159	119	52	170	71	<0,01
Ramachandram 2009	Malaysia (Asian)	70	75	36	13	21	40	21	14	<0,01
Clark 2000	UK (Caucasian)	128	128	88	36	4	74	44	10	< .00001

ET: patients with essential hypertonie, NT: normotensive controls

Im dominanten Modell ließ sich eine hohe Heterogenität der Studien beobachten ($I^2=69,9\%$; Cochran-Q- $P<0,0001<5\%$). Im random effect model ergab sich mit einer gepoolten OR = 1,03 ($P<0,0001<5\%$; 95%CI = 0,95 to 1,12) kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 52 zu finden.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



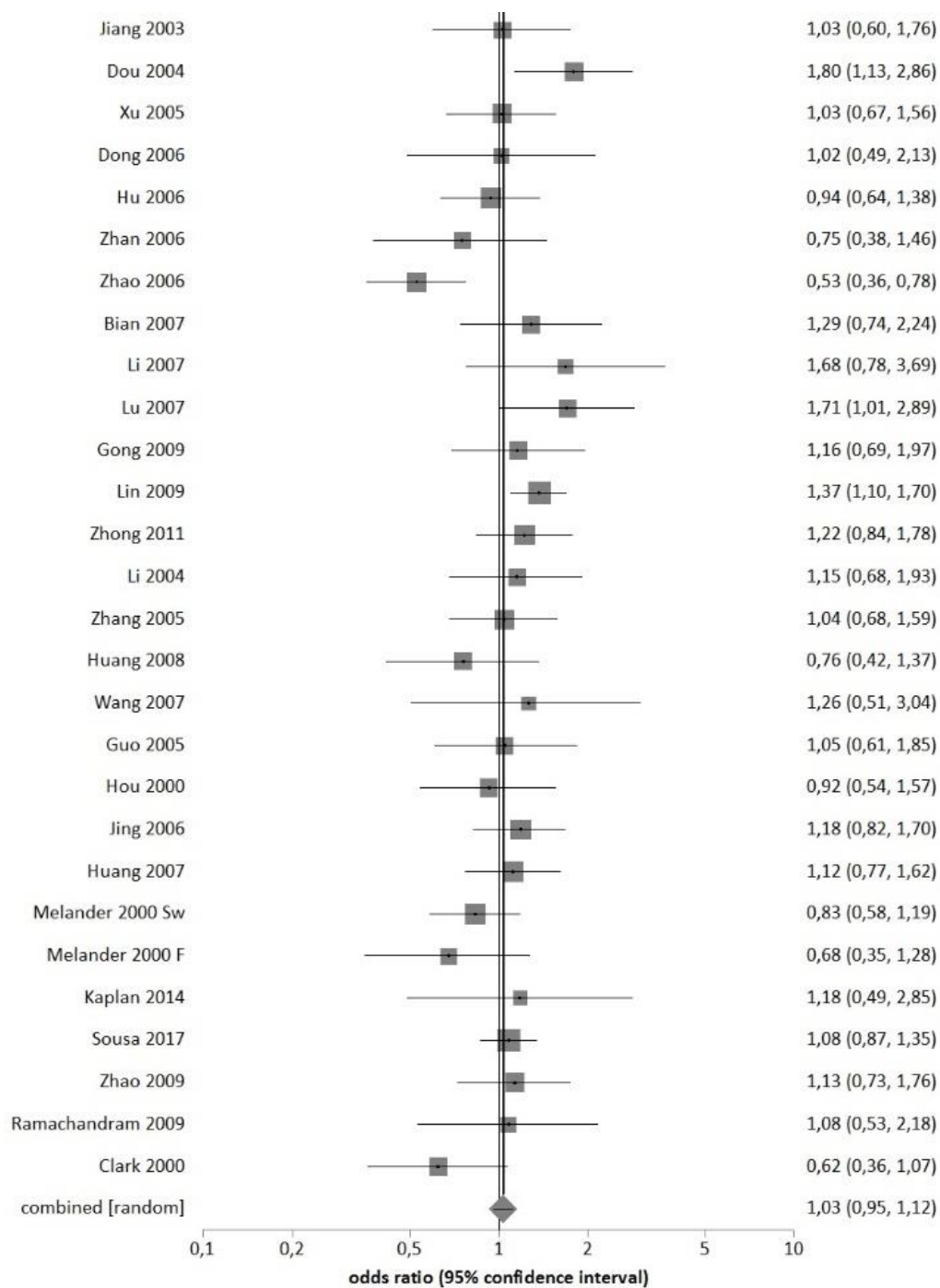


Abbildung 52: Forrest plot dominant model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ließ sich mit einem $P=0,15 > 5\%$ keinen Hinweis auf Publikationsverzerrung beobachten. Der entsprechende symmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 53 dargestellt.

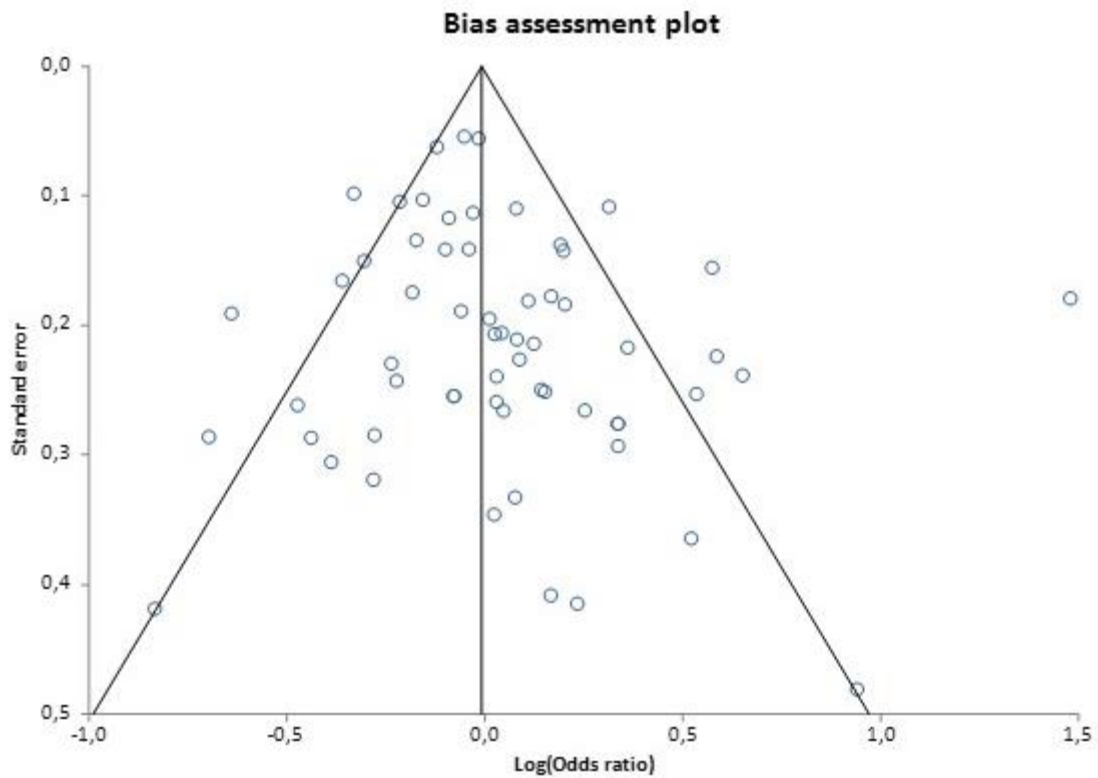
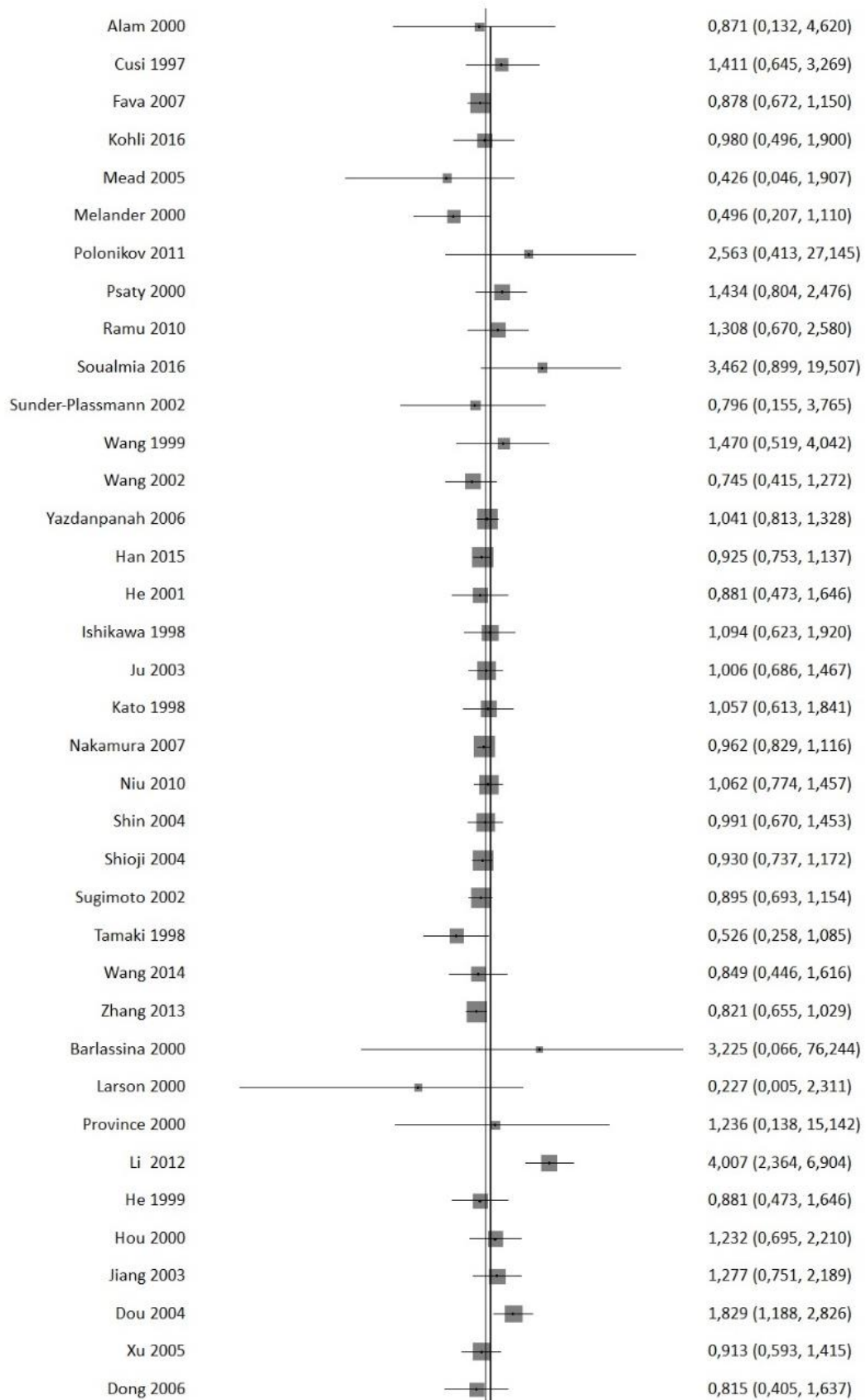


Abbildung 53: Funnel plot dominant model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im rezessiven Modell konnte man mit einer $I^2=53,1\%$ und einem Cochran-Q- $P<0,0001<5\%$ eine moderate Heterogenität beobachten. Im random effect model ergab sich mit einer gepoolten OR = 1,10 ($P = 0,03$; 95%-CI = 1,01 to 1,21) einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang feststellen. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 54 repräsentiert.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



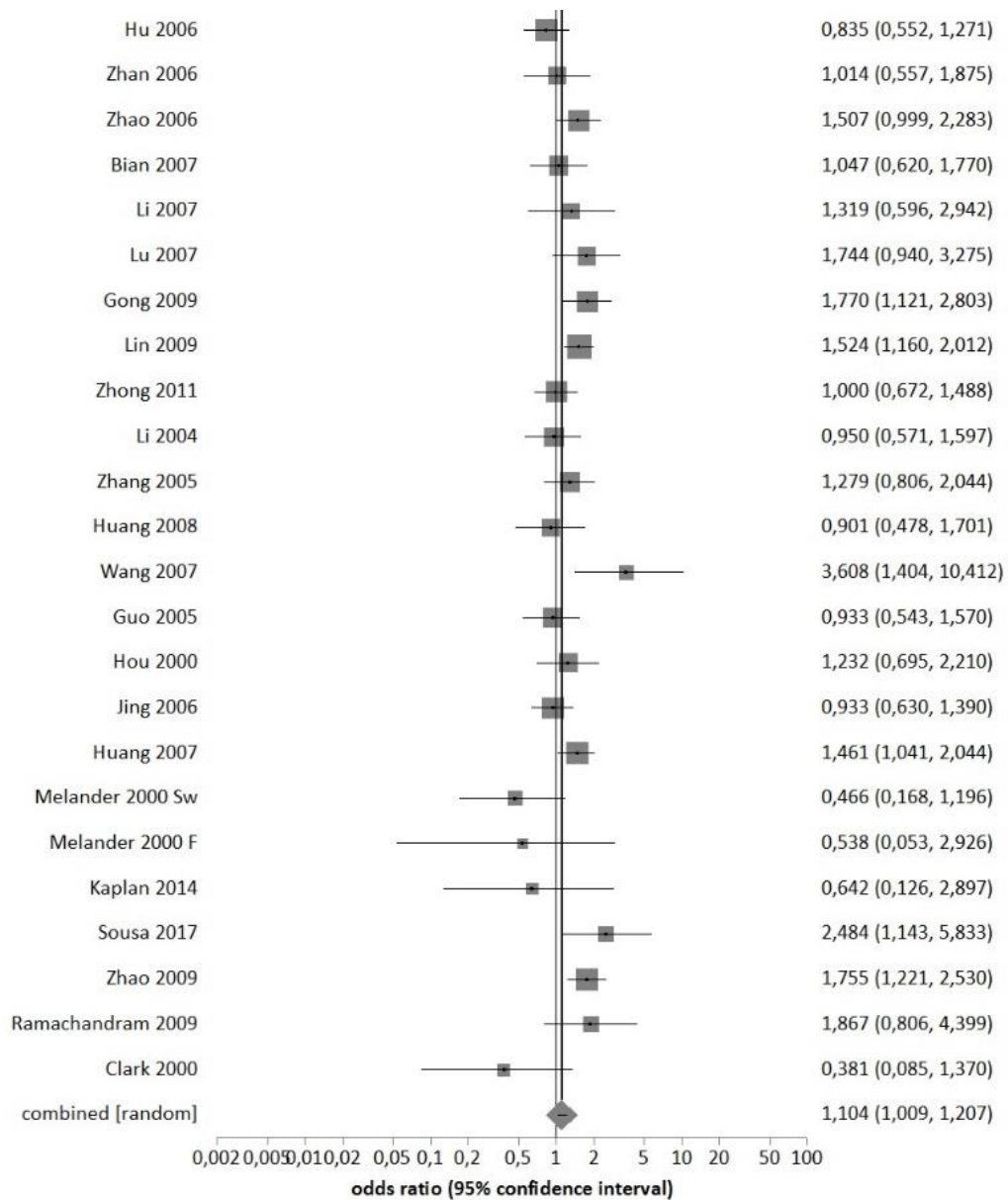


Abbildung 54: Forrest plot recessive model including hwe not conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ließ sich mit einem $P = 0,26 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung beobachten. Der entsprechende symmetrische Funnel-Plot ist in Abbildung 55 zu finden.

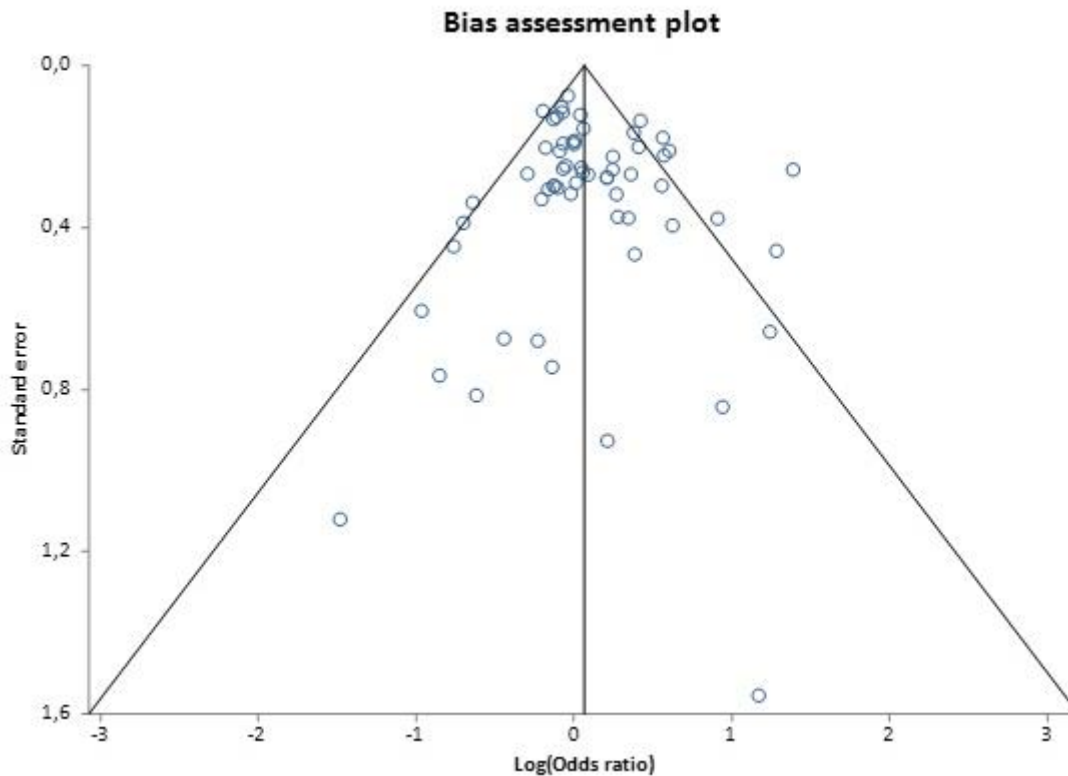


Abbildung 55: Funnel plot recessive model including hwe not-conform studies Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Für das dominante Modell sind die Ergebnisse statistisch robust, da kein Unterschied zu beobachten ist, wenn man die Einschlusskriterien ändert und nicht HWE-konforme Studien in die Meta-Analyse einbezieht. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie.

Was das rezessive Modell angeht, verursacht das Miteinbeziehen nicht HWE-konformer Studien eine Änderung der Ergebnisse. Man erhält nun einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie, wenn man HWE nicht konformen Studien miteinbezieht. Im rezessiven Modell scheinen die Ergebnisse nicht statistisch robust zu sein und sollten deswegen mit Vorsicht interpretiert werden.

4.4.2.2.5 Subgruppenanalyse

Um zu untersuchen, wie stark der Faktor Ethnie unsere Ergebnisse beeinflusst, ist eine nach Ethnizität stratifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt worden. Dabei konnte nur eine Analyse der kaukasischen und asiatischen Subgruppen stattfinden. Aufgrund der ungenügenden Anzahl an Studien konnte dagegen keine Analyse afrikanischer, arabischer und südamerikanischer Subgruppen stattfinden.

4.4.2.2.5.1 Die kaukasische Subgruppe

Die Merkmale der Studien zu kaukasischen Bevölkerungen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Merkmale der Studien kaukasischen Subgruppe Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype						HWE p-value
		ET	NT	ET			NT			
				GG	GT	TT	GG	GT	TT	
Alam 2000	Australia (Caucasian)	85	124	51	31	3	84	35	5	0,58
Clark 2000	UK (Caucasian)	128	128	88	36	4	74	44	10	< .00001
Cusi 1997	Italy (Caucasian)	477	332	289	166	22	243	78	11	0,14
Fava 2007	Sweden (Caucasian)	3827	2178	2409	1266	152	1363	717	98	0,76
Mead 2005	UK (Caucasian)	73	242	51	20	2	145	82	15	0,46
Melander 2000	Sweden (Caucasian)	374	419	257	107	10	259	138	22	0,52
Polonikov 2011	Russia (Caucasian)	205	207	137	63	5	142	63	2	0,08
Psaty 2000	Netherlands (Caucasian)	270	936	163	86	21	556	328	52	0,69
Sunder-Plassmann 2002	Austria (Caucasian)	182	182	132	46	4	123	54	5	0,75
Wang 1999	Australia (Caucasian)	112	196	70	33	9	112	73	11	0,84
Wang 2002	Belgium (Caucasian)	423	1421	254	151	18	843	498	80	0,57
Yazdanpanah 2006	Netherlands (Caucasian)	2217	4251	1394	713	110	2624	1427	203	0,43
Melander 2000 Sw	Sweden (Caucasian)	294	265	198	98	8	158	92	15	0,74
Melander 2000 F	Finland (Caucasian)	80	154	59	19	2	101	46	7	0,55

ET: patients with essential hypertension ; NT: normotensive controls

Im dominanten Modell ist eine moderate Heterogenität festgestellt worden ($I^2=54,1\%$; Cochran-Q-P = 0,01 <5%). Im random effect model ergab sich mit einer gepoolten OR = 0,96 (P = 0,47 ; 95%- CI = 0,85 to 1,07) ein negativer Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 56 dargestellt.

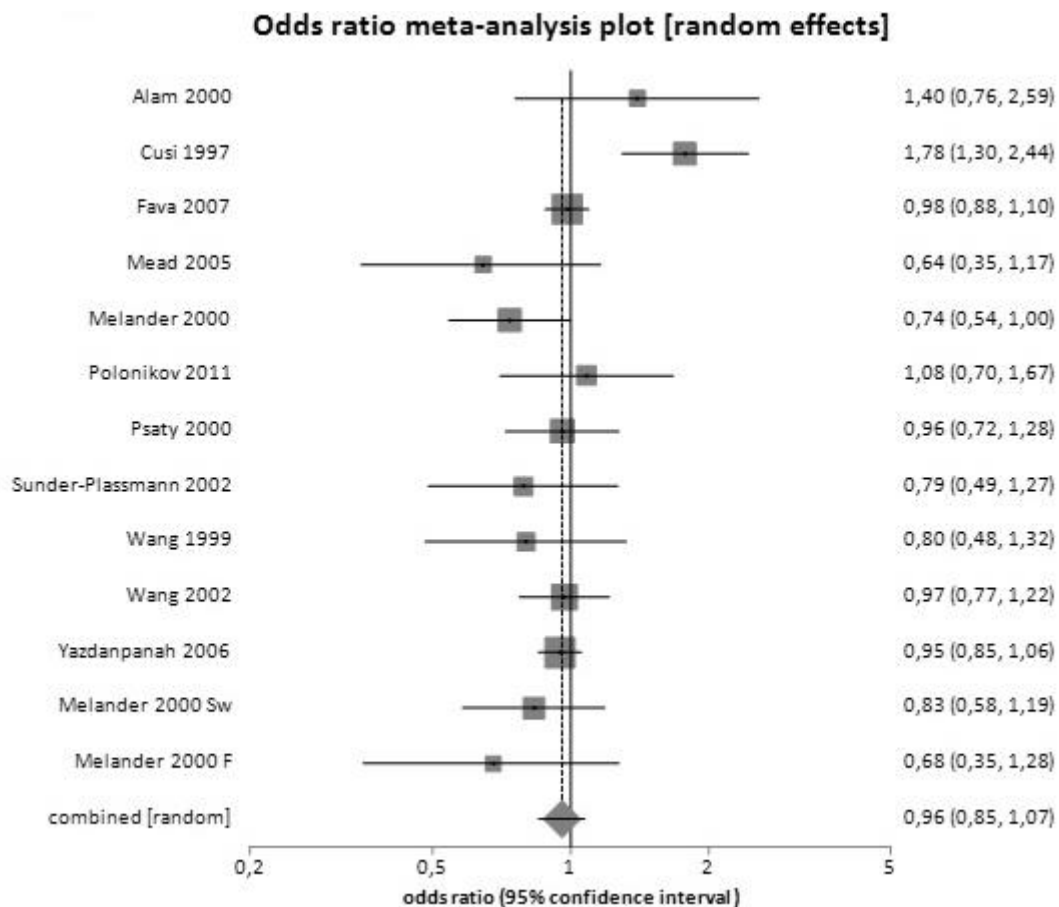


Abbildung 56: Forrest plot dominant model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ließ sich mit einem $P = 0,73 > 5\%$ keine Publikationsverzerrung feststellen. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 57 dargestellt.

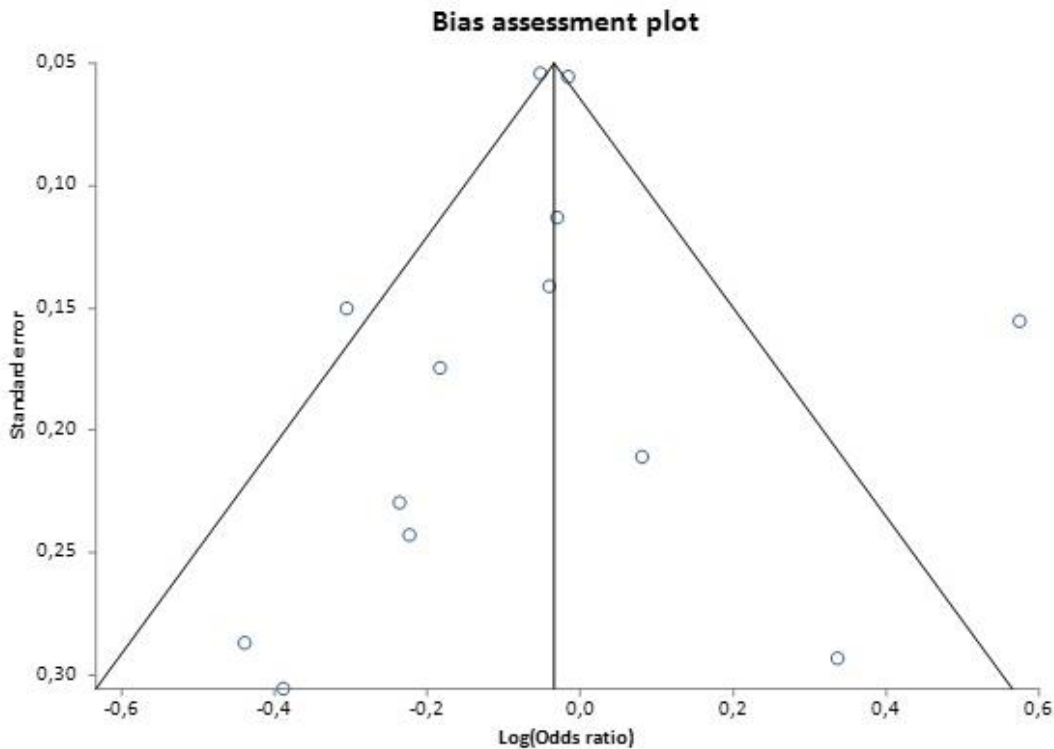


Abbildung 57: Funnel plot dominant model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im rezessiven Modell zeigte sich mit einer $I^2 = 17,3\%$ und einem Cochran-Q- $P = 0,27 > 5\%$ eine niedrige Heterogenität. Das Auswerten der Ergebnisse fand daher anhand des fixed effect model statt. Mit einer gepoolten OR = 0,94 ($P = 0,42$; 95% CI = 0,81 to 1,08) kann man einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Gly460 Trp-Polymorphismus des Alpha Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell der kaukasischen Gruppe feststellen. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 58 dargestellt.

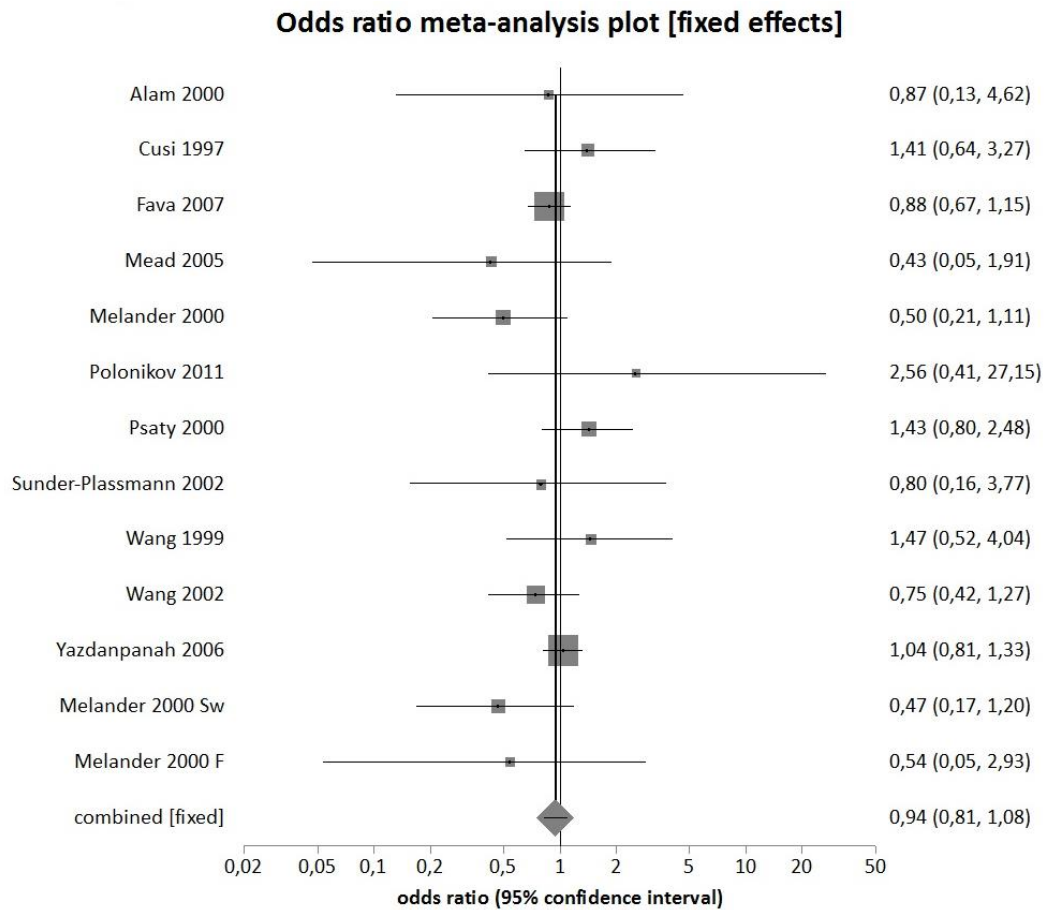


Abbildung 58: Forrest plot recessive model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ließ sich mit einem $P = 0,59 > 5\%$ keine Publikationsverzerrung feststellen, siehe den entsprechenden Funnel-Plot in Abbildung 59.

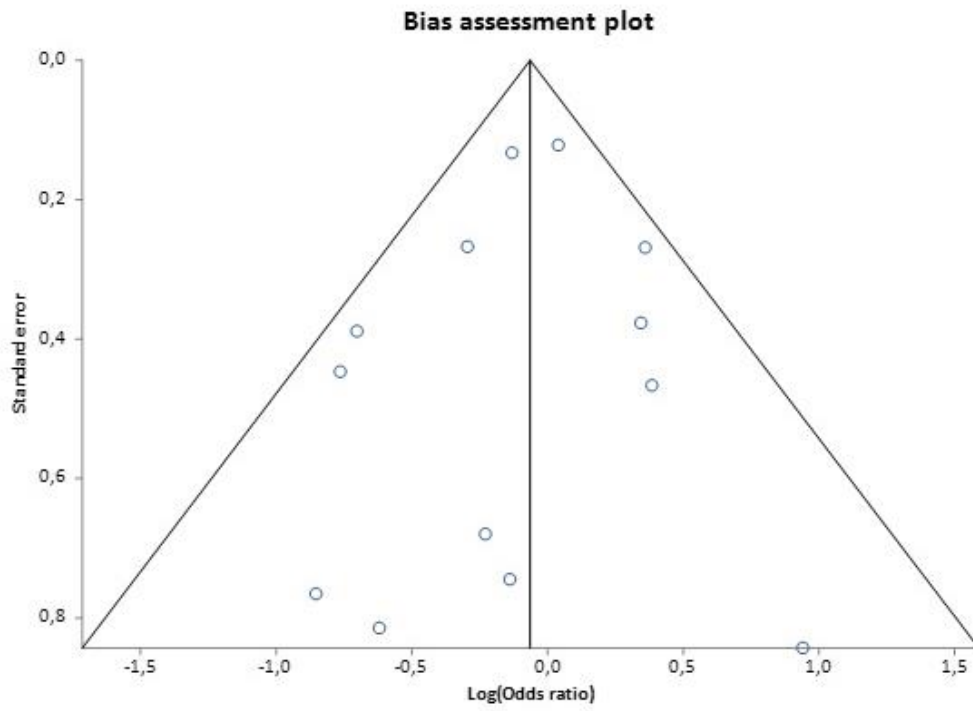


Abbildung 59: Funnel plot recessive model Caucasian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

4.4.2.2.5.2 Die asiatische Subgruppe

Die Merkmale der Studien, die in die asiatische Subgruppenanalyse eingegliedert worden sind, sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Merkmale der Studien der asiatischen Subgruppe Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample Size		Distribution of genotype						HWE p-value
		ET	NT	ET			NT			
				GG	GT	TT	GG	GT	TT	
Kohli 2016	India (Asian)	400	545	245	137	18	311	209	25	0,17
Ramu 2010	India (Asian)	432	461	255	154	23	293	149	19	0,99
Han 2015	China (Asian)	1019	1020	331	443	245	262	498	260	0,45
He 2001	China (Asian)	138	121	35	73	30	39	53	29	0,19
Ishikawa 1998	Japan (Asian)	170	194	52	85	33	63	96	35	0,88
Ju 2003	China (Asian)	256	492	90	109	57	135	248	109	0,81
Kato 1998	Japan (Asian)	223	159	70	109	44	63	66	30	0,09
Nakamura 2007	Japan (Asian)	2414	2226	853	1105	456	726	1066	434	0,23
Niu 2010	China (Asian)	475	475	149	216	110	139	231	105	0,63
Shin 2004	Korea (Asian)	321	582	122	147	52	204	283	95	0,85
Shioji 2004	Japan (Asian)	775	1105	239	377	159	305	560	240	0,57
Sugimoto 2002	Japan (Asian)	673	769	198	328	147	212	374	183	0,47
Tamaki 1998	Japan (Asian)	185	98	68	95	22	22	56	20	0,16
Wang 2014	China (Asian)	170	154	53	92	25	49	79	26	0,54
Zhang 2013	China (Asian)	902	904	278	432	192	239	441	224	0,47
Li 2012	China (Asian)	229	372	25	92	53	49	79	26	0,54
He 1999	China (Asian)	138	121	35	73	30	39	53	29	0,19
Hou 2000	China (Asian)	183	129	54	84	45	36	66	27	0,75
Jiang 2003	China (Asian)	189	147	44	94	51	35	79	33	0,36
Dou 2004	China (Asian)	234	234	42	113	79	66	117	51	0,95
Xu 2005	China (Asian)	348	184	91	174	83	49	88	47	0,56
Dong 2006	China (Asian)	97	87	23	49	25	21	40	26	0,47
Hu 2006	China (Asian)	396	214	114	200	82	59	104	51	0,47
Zhan 2006	China (Asian)	190	94	43	98	49	17	53	24	0,19
Zhao 2006	China (Asian)	278	231	117	72	89	64	112	55	0,66
Bian 2007	China (Asian)	160	151	35	79	46	40	69	42	0,29
Li 2007	China (Asian)	80	80	17	42	21	25	38	17	0,72
Lu 2007	China (Asian)	150	150	38	76	36	55	72	23	0,94
Gong 2009	China (Asian)	196	192	38	84	74	42	101	49	0,46
Lin 2009	China (Asian)	1081	604	311	540	230	215	298	91	0,46
Zhong 2011	China (Asian)	305	305	75	161	69	87	149	69	0,73
Li 2004	China (Asian)	235	132	56	119	60	35	62	35	0,49
Zhang 2005	China (Asian)	278	220	71	144	63	58	121	41	0,11
Huang 2008	China (Asian)	123	110	42	51	30	31	50	29	0,34
Wang 2007	Mongolia (Asian)	100	50	20	43	37	12	31	7	0,07
Guo 2005	China (Asian)	116	326	24	65	27	70	176	80	0,14
Hou 2000	China (Asian)	183	129	54	84	45	36	66	27	0,75
Jing 2006	China (Asian)	463	260	110	262	91	70	136	54	0,42
Huang 2007	China (Asian)	256	495	59	107	90	124	237	134	0,35

ET: patients with essential hypertension ; NT: normotensive controls

Im dominanten Modell ergab sich mit einem $I^2 = 75,1\%$ und einem Cochran-Q-P $< 0,0001$ $< 5\%$ eine hohe Heterogenität. Deswegen wurde das random effect model für die Auswertung der Ergebnisse benutzt. Die gepoolte OR betrug 1,06 (P = 0,31; 95% CI = 0,95 to 1,19), was darauf hindeutet, dass in der asiatischen Subgruppe kein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell besteht. Der entsprechende Forest-Plot ist in Abbildung 60 dargestellt.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

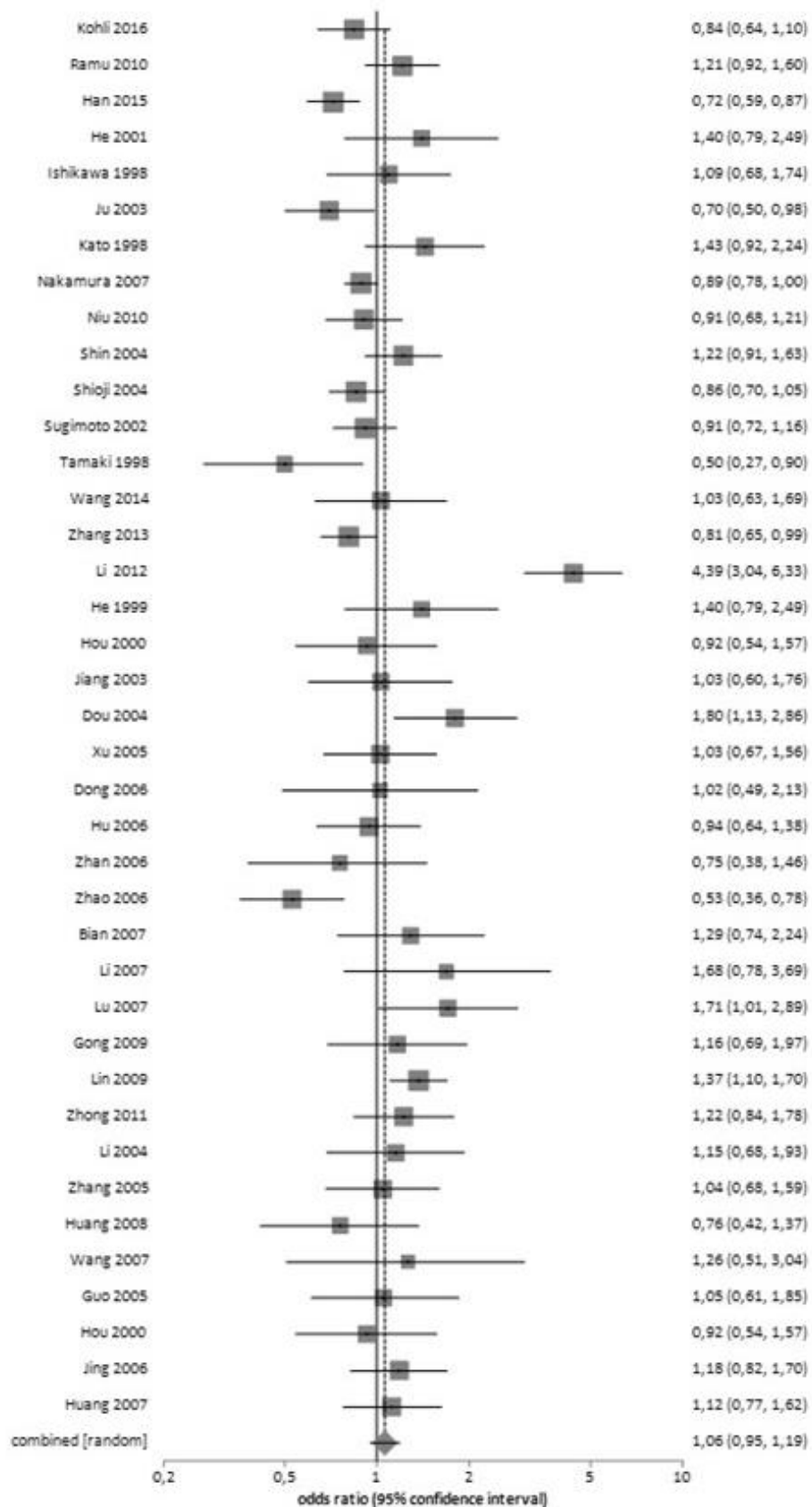


Abbildung 60: Forrest plot dominant model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ergab sich mit einem $P = 0,08 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung feststellen. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 61 dargestellt.

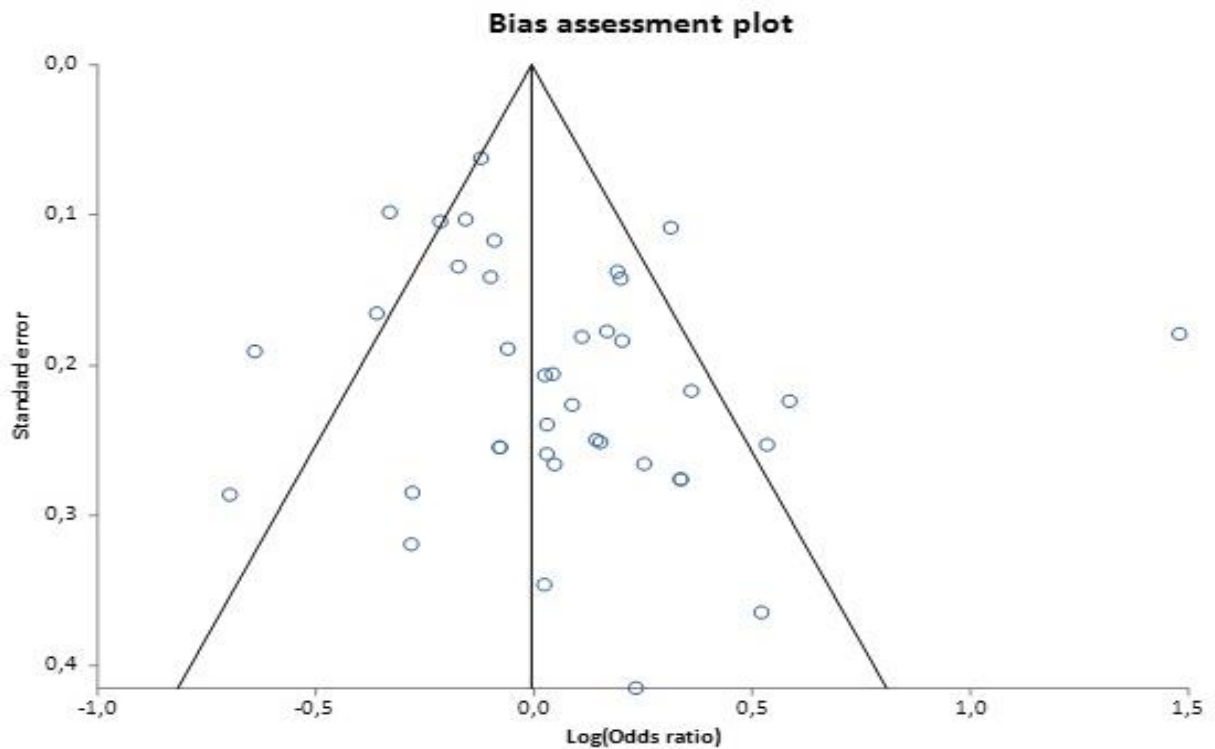


Abbildung 61: Funnel plot dominant model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im rezessiven Modell ließ sich mit einer $I^2 = 56,3\%$ und einem Cochran-Q-P $< 0,001 < 5\%$ eine moderate Heterogenität feststellen. Im random effect model ergab sich mit einer gepoolten OR = 1,11 ($P = 0,04 < 5\%$; 95% CI = 1,006 to 1, 22) ein statistisch signifikanter positiven Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell der asiatischen Subgruppe. Der entsprechende Forrest-Plot ist in Abbildung 62 zu finden.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

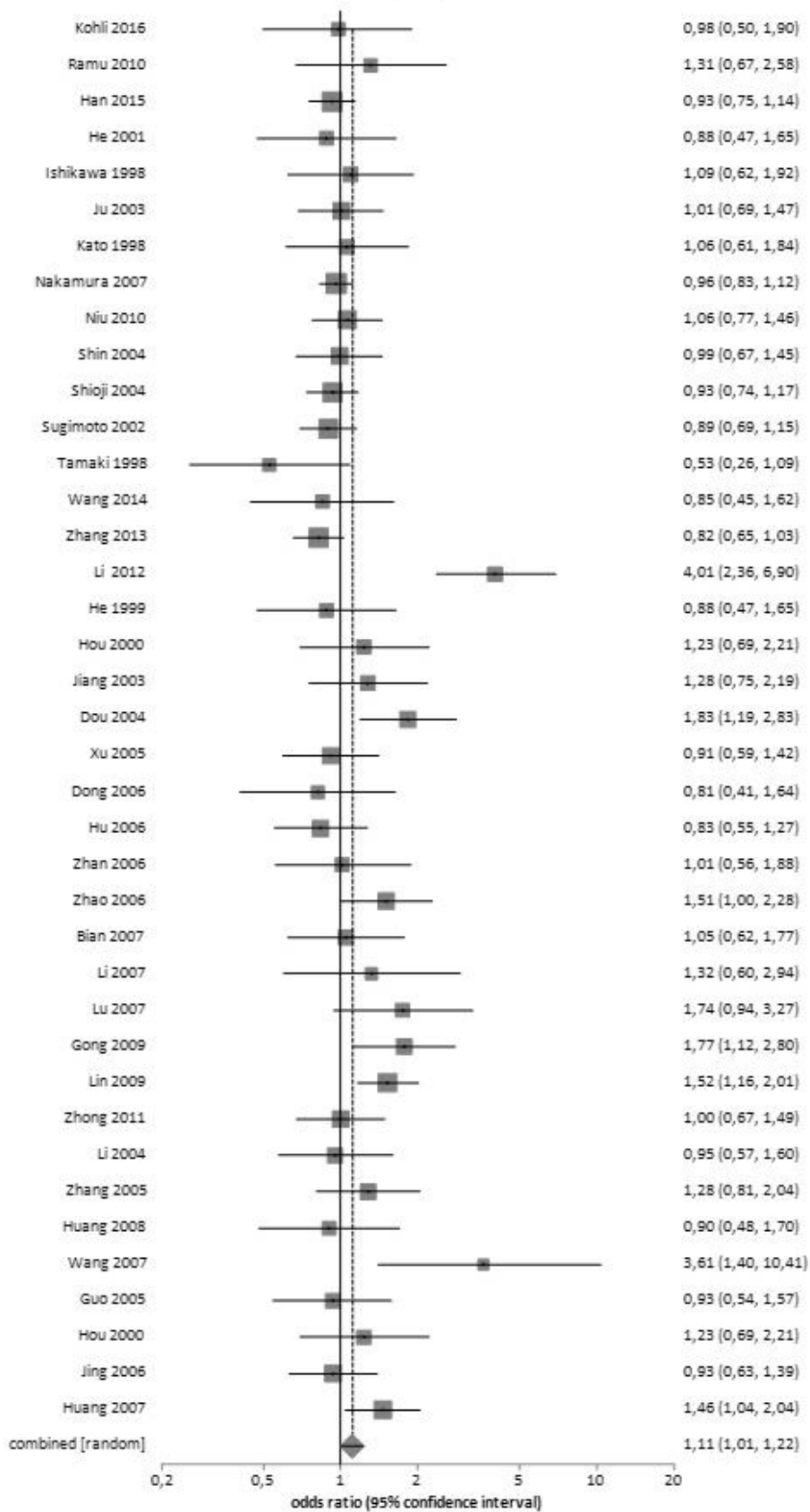


Abbildung 62: Forrest plot recessive model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Im Egger-Test ergab sich mit einem $P = 0,06 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 63 dargestellt.

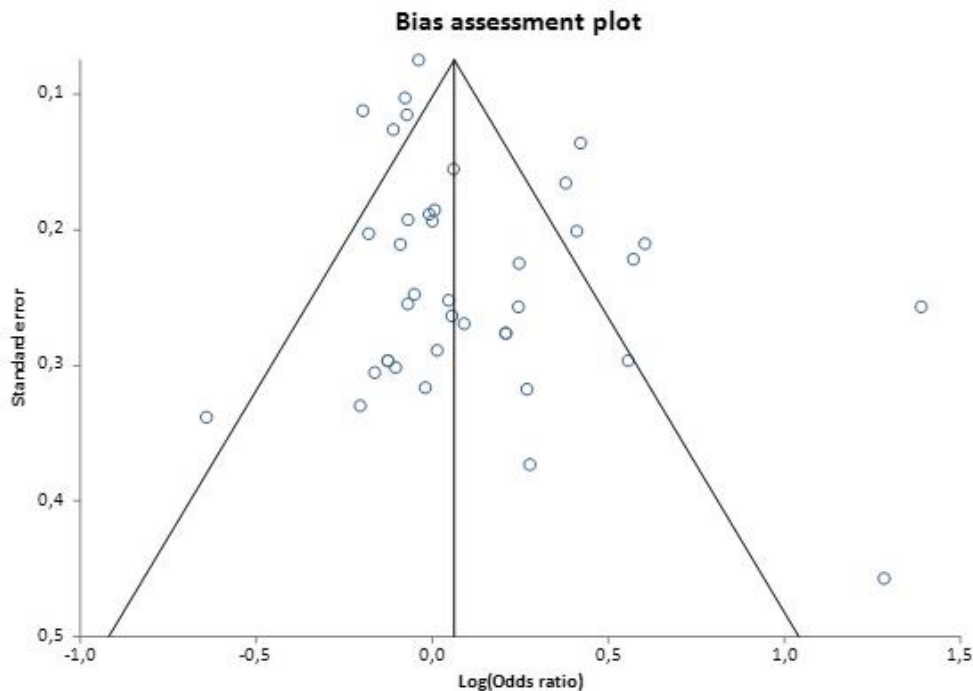


Abbildung 63: Funnel plot recessive model Asian subgroup Gly460Trp Alpha-Adducin Gen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität weichen voneinander ab. In der kaukasischen Bevölkerung konnte sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell ein statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden. In der asiatischen Subgruppenanalyse erhält man dagegen einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell und keinen Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell. Diese Subgruppenanalyse zeigt, dass die geographische Herkunft der Probanden und deren Ethnizität die Ergebnisse der Meta-Analyse stark beeinflussen.

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse:

- Im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- Im rezessiven Modell kein Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.

- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschließen nicht HWE-konformer Studien im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschließen nicht HWE-konformer Studien im rezessiven Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im dominanten Modell einen negativen Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die kaukasische Subgruppe im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im rezessiven Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ Laut unseren Ergebnissen gibt es im Grunde genommen keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis variiert je nach Ethnizität. Im rezessiven Modell wurde für die asiatische Subgruppe eine statistisch signifikante Assoziation nachgewiesen.

4.5 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie

Das MTHFR-Gen kodiert für die Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) ein Enzym, das im menschlichen Organismus die NAD(P)H-abhängige Reduzierung von 5,10-Methylen-FH₄ zu 5-Methyl-FH₄ katalysiert. Durch diese Reaktion entsteht das Methylierungsmittel 5-Methyl-FH₄, ein Kosubstrat für die Remethylierung des schädlichen Homocysteins zu Methionin (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes). MTHFR ist im menschlichen Organismus ubiquitär zu finden. Ein Defekt oder ein Mangel an diesem Enzym kann zu einer Homozystinurie führen kann und das Risiko für ein kolorektales Karzinom (Kim 2000, Kim 2009) und einen Schlaganfall (Sawabe 2009, Antoniadou 2009) erhöhen.

Das MTHFR-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1 an der Position 11794419 (snpedia). MTHFR C667T und A1298C sind die bekanntesten Polymorphismen dieses Gens. A1298C wird auch rs1801131 oder E429A genannt. Bei diesem Einzelnukleotid-Polymorphismus handelt es sich um einen Ersatz von Adenin durch Cytosin an der mRNA Position 1298. Dies führt zu einer Aminosäuresubstitution von Glutaminsäure zu Alanin an der Position 429 (snpedia), was die Enzymaktivität reduzieren kann (Van der Put 1998).

Es wurde beschrieben, dass Homozystein den oxidativen Stress fördert und zu endothelialen Schäden führen kann, was das Risiko für koronare Herzerkrankungen erhöht (Halilovic 2009, Ghassibe-Sabbagh 2012, Schroeksnadel 2005). Dazu wurden erhöhte Homozystein-Plasmawerte bei hypertensiven Patienten festgestellt und zeigten eine positive Assoziation mit Bluthochdruck (Lim 2002, Sundström 2003). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich auch, dass homocysteinsenkende Maßnahmen antihypertensiv wirken (Van Dijk 2001).

Mehrere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Es kam allerdings in der Literatur zu keinem Konsens. Während Markan 2007 über eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus A1298C und der essentiellen Hypertonie berichtet, besteht nach Wu 2014 kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie.

Um diese Inkonsistenz zu klären, wurden dieses systematische Review und Meta-Analyse durchgeführt.

4.5.1 Material und Methoden

4.5.1.1 Literatursuche

Die elektronische Datenbank Pubmed ist bis Oktober 2020 nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, durchsucht worden. Folgende Suchbegriffe wurden benutzt: "Methylenetetrahydrofolate Reductase", "MTHFR", "A1298C", "E429A", "rs1801131", "polymorphism", "single nucleotide polymorphism", "hypertension". Die Synonyme sind entweder anhand der MESH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert worden. Die Literaturrecherche erfolgte anhand folgender Suchbegriffkombination: „ („Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)“[Mesh] OR "MTHFR protein, human" [Supplementary Concept]) AND ("A1298C " OR " E429A " OR " rs1801131") AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] or "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND "Hypertension"[Mesh] “.

Die Literaturrecherche wurde Februar 2022 mit der gleichen Suchbegriffkombination aktualisiert. Es wurden keine neuen Publikationen identifiziert.

4.5.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden in Kapitel 2) 1) b) definiert.

4.5.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

Insgesamt wurden im Rahmen der Literaturrecherche 24 Publikationen identifiziert. Die Titel und Abstracts all dieser Publikationen sind gelesen worden. 1 Duplikat wurde entfernt. 15 Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden anschließend ausgeschlossen. Darunter 8 Studien, die off topic waren, 5 Studien, die keine Fall-Kontroll-Studien waren und 2 Studien, die Patienten mit Komorbiditäten involvierten. Der Volltext der 8 restlichen Studien wurde genauer gelesen und nach Ausschluss von 4 weiteren Studien, in denen die Genotypverteilung der Kontrollgruppe nicht dem HWE entsprach, wurden 4 Studien in die Meta-Analyse einbezogen. Das Flussdiagramm in Abbildung 64 fasst den Auswahlprozess zusammen.



PRISMA 2009 Flow Diagram

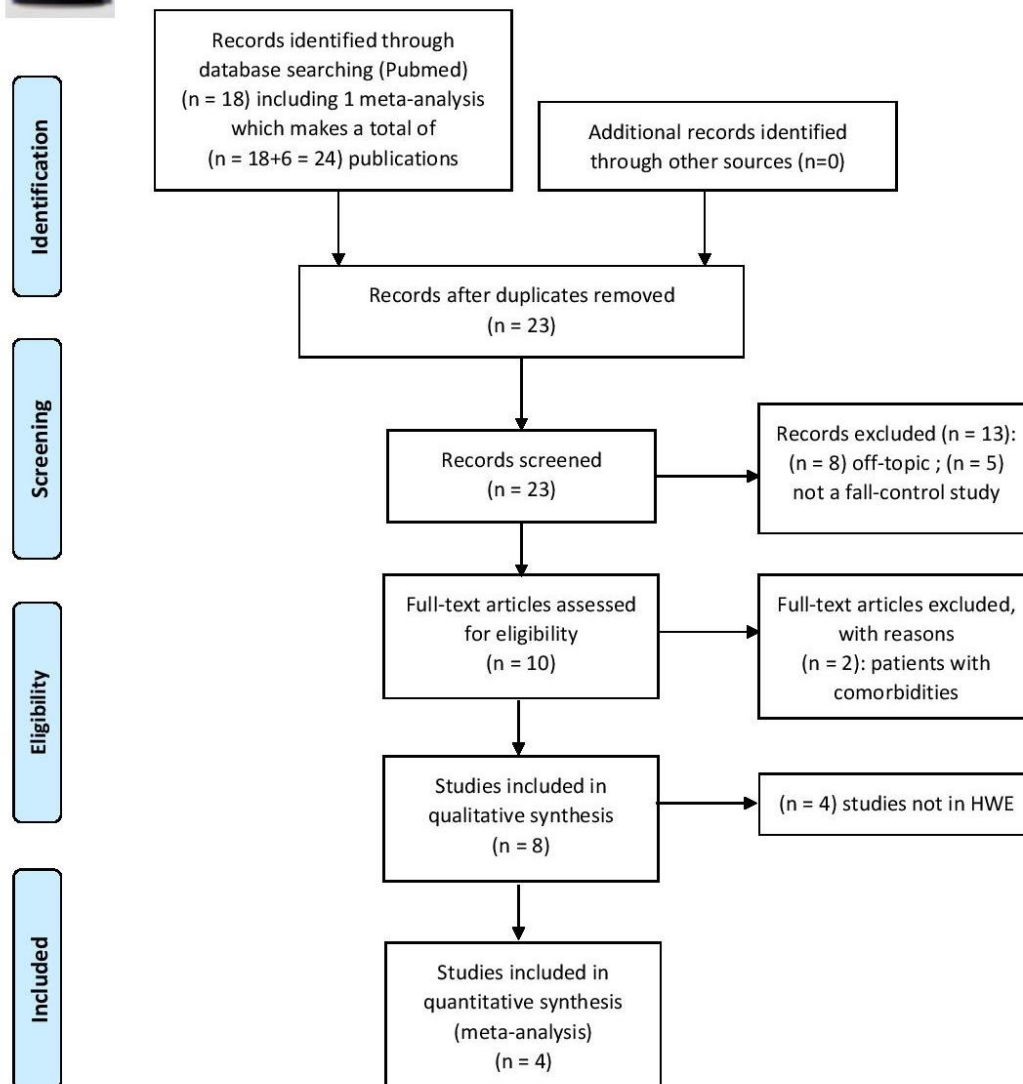


Abbildung 64: Flussdiagramm A1298C MTHFR

Die Datengewinnung erfolgte gemäß Kapitel 2) 1) d).

Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Merkmale der Studien A1298C MTHFR

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (P-Wert)
		ET	NT	ET			NT			
				AA	AC	CC	AA	AC	CC	
Kahleova (2002)	Czech Republic (Caucasian)	164	173	79	62	23	77	75	21	0.68
Ng (2009)	Australia (Caucasian)	152	80	37	35	7	22	14	3	0.71
Wang (2010)	China (Asian)	195	213	132	56	7	134	68	11	0.54
Fowdar (2012)	Australia (Caucasian)	368	386	165	151	52	162	173	51	0.54

ET: patients with essential hypertonie ; NT: normotensive controls

4.5.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2) 2) beschrieben.

4.5.2 Ergebnisse

4.5.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 64 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 8 relevante Studien identifiziert worden. Die Genotypverteilungen der Kontrollgruppe 4 dieser 8 Studien waren konsistent mit dem HWE und konnten in die quantitative Meta-Analyse einbezogen werden, was insgesamt 879 Fälle und 852 Kontrollen darstellt. Diese Studien wurden zwischen 2002 und 2012 veröffentlicht und umfassen 1 asiatische Studie, 1 europäische Studie und 2 australische Studien. Die Stichprobengrößen reichen von 80 bis 386. 1 Studie wurde in eine asiatische Population und 3 Studien in einer kaukasischen Bevölkerung durchgeführt. Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 12 dargestellt.

4.5.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für das MTHFR-Gen ist das Wild-Typ Allel A und das mutante Allel C. Es gilt AA vs AC+CC als dominante Modell und CC vs AA+AC als rezessive Modell.

4.5.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist mit einem Cochran-Q-P=0,53>5% und einer I²=0% keine Heterogenität festgestellt worden. Nach dem fixed effect model ergab sich mit einer gepoolten OR=0,90 (P = 0,34; 95% CI = 0,74 to 1,10) ein statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende forrest plot ist in Abbildung 65 zu finden.

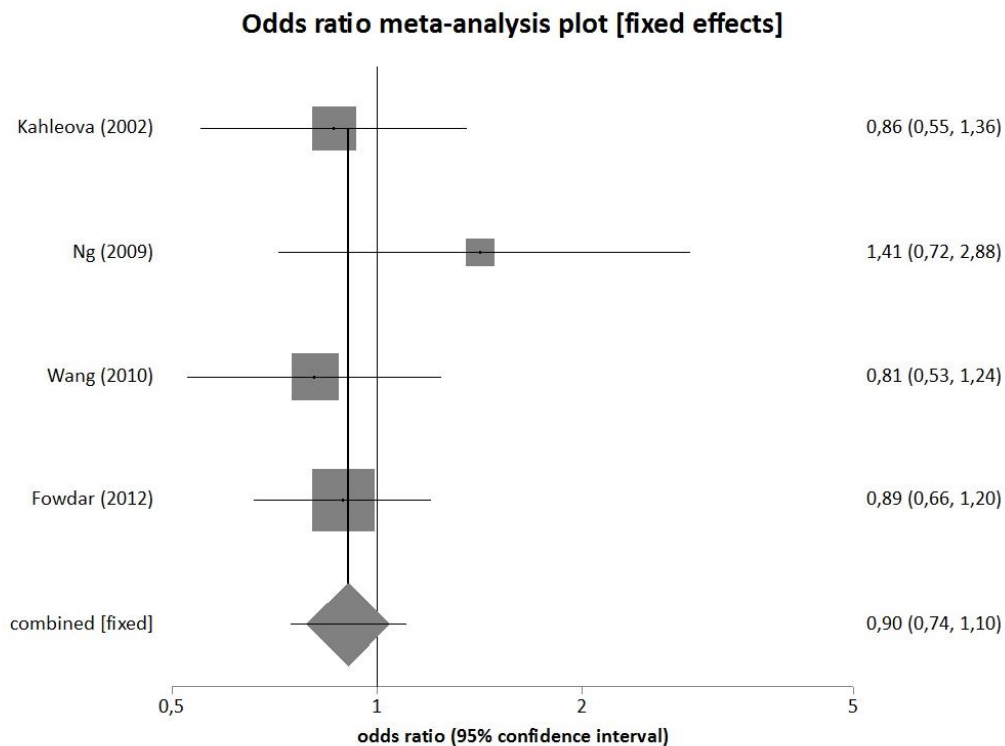


Abbildung 65: Forrest plot dominant model A1298C MTHFR

4.5.2.2.2 Das rezessive Modell

Im rezessiven Modell wurde mit einem Cochran-Q-P= 0,81>5% und einer I²= 0% keine Heterogenität festgestellt. Somit konnten die Ergebnisse anhand des fixed effect model ausgewertet werden. Es bestand mit einer gepoolten OR=1,06 (P=0,79; 95% CI = 0,77 to 1,45) ein statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende forrest plot ist in Abbildung 66 dargestellt.

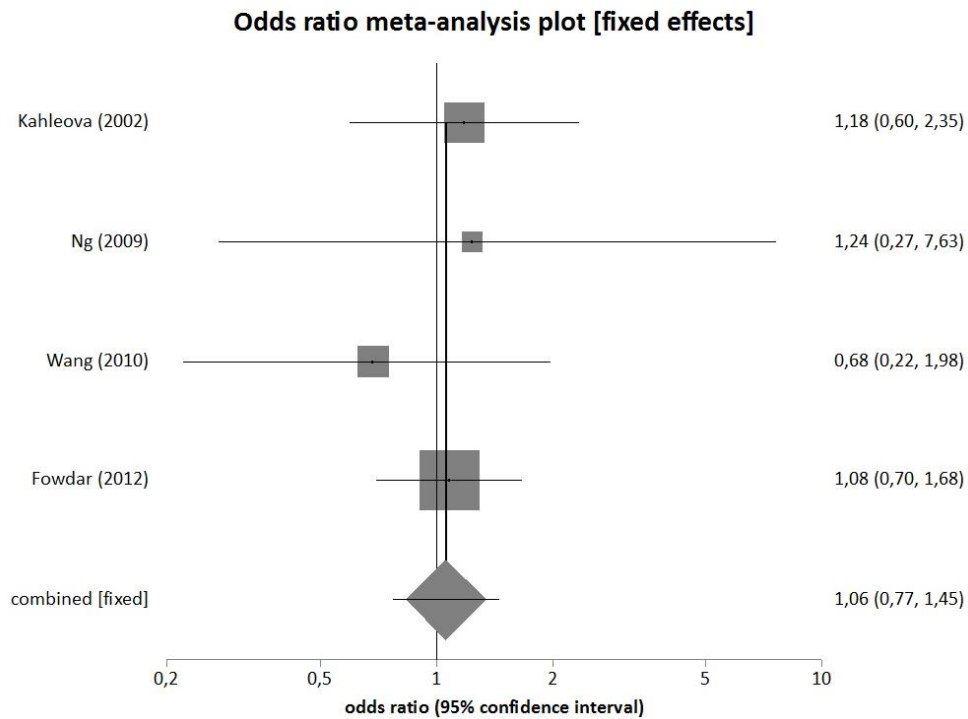


Abbildung 66: Forrest plot recessive model A1298C MTHFR

4.5.2.2.3 Publikationsbias

Im Egger-Test des dominanten Modells bestand mit einem $P=0,33 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende funnel plot ist in Abbildung 67 dargestellt.

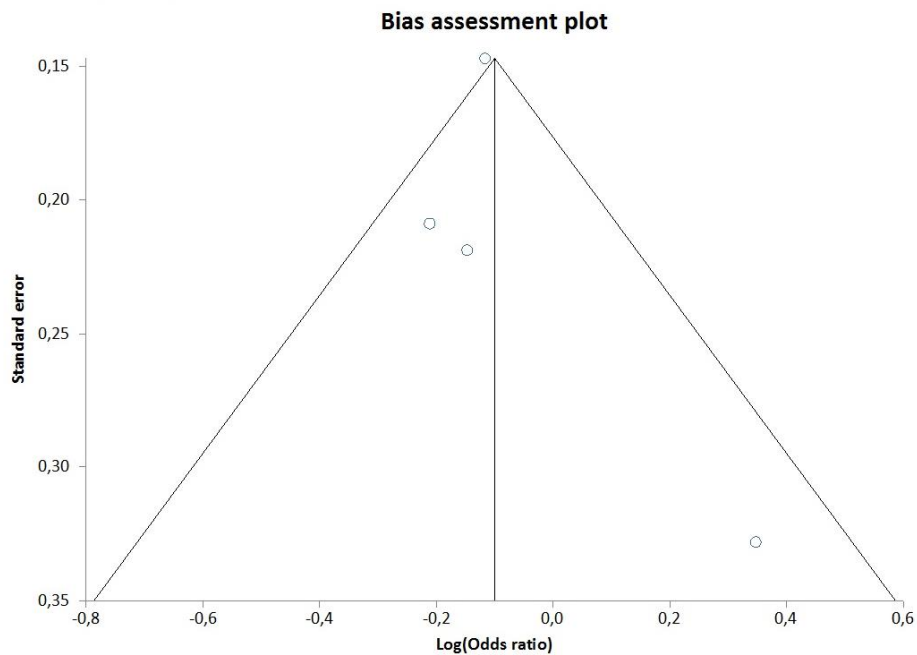


Abbildung 67: Funnel plot dominant model A1298C MTHFR

Im Egger-Test des rezessiven Modells zeigte sich mit einem $P=0,90 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 68 zu finden.

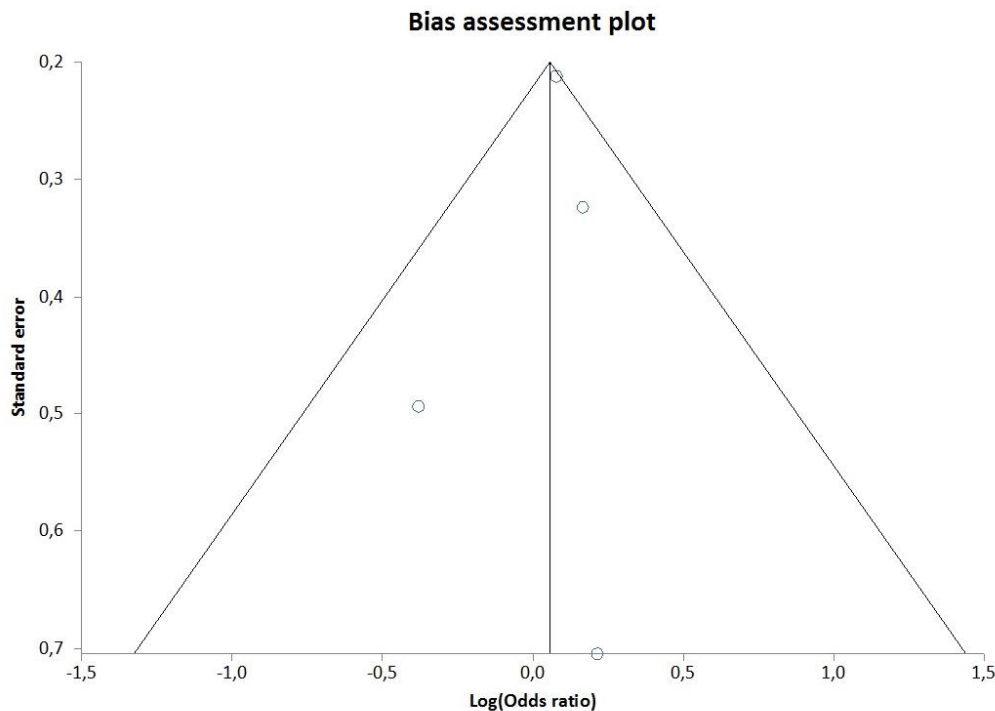


Abbildung 68: Funnel plot recessive model A1298C MTHFR

4.5.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte, indem nicht HWE-konforme Studien in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Die Merkmale dieser Studien sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Merkmale HWE nicht-konforme Studien A1298C MTHFR

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (P-Wert)
		ET	NT	ET			NT			
				AA	AC	CC	AA	AC	CC	
Markan 2007	India (Asian)	153	133	99	43	11	112	17	4	0.004
Demirep 2011	Turkey (Caucasian)	50	50	25	19	6	14	33	3	0.006
Bayan 2009	Turkey (Caucasian)	11	12	5	6	0	11	1	0	<0.001
Markan 2007	India (Asian)	153	133	99	43	11	112	17	4	<0.001

ET: patients with essential hypertension ; NT: normotensive controls

Im dominanten Modell wurde mit einem Cochran-Q- $P < 0,0001 < 5\%$ und einer $I^2 = 81,9\%$ eine hohe Heterogenität festgestellt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte anhand des random effect model. Mit einer gepoolten $OR = 1,27$ ($P = 0,31$; $95\% CI = 0,80$ to $1,99$) zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende forrest plot ist in Abbildung 69 dargestellt.

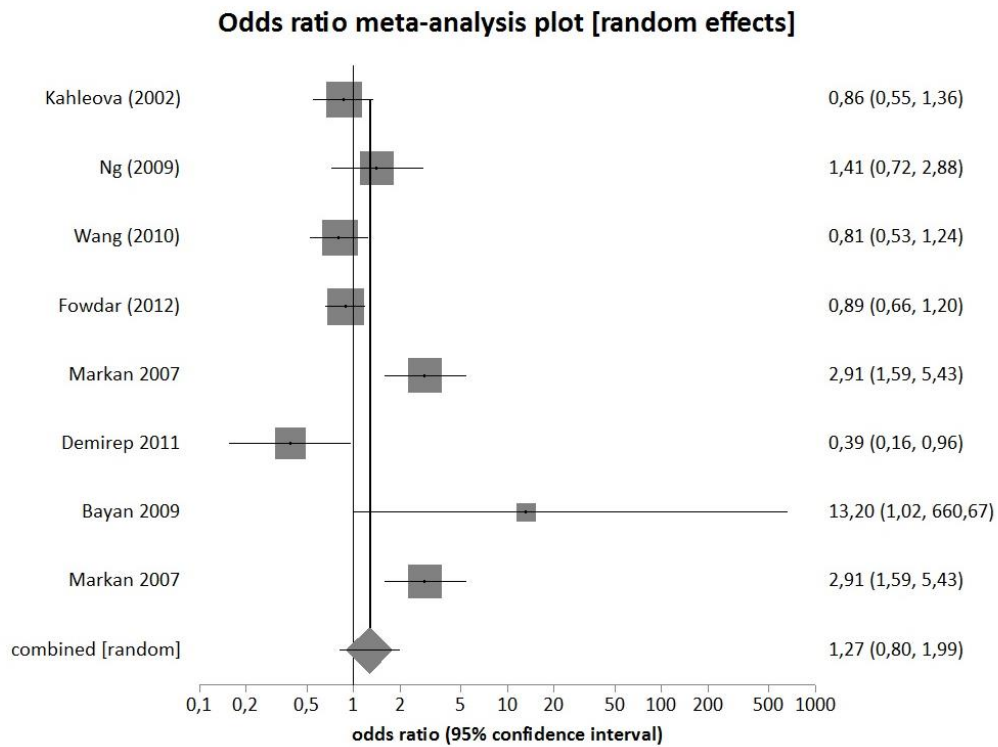


Abbildung 69: Forrest plot dominant model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR

Im Egger-Test bestand mit einem $P=0,27 > 5\%$ kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 70 dargestellt.

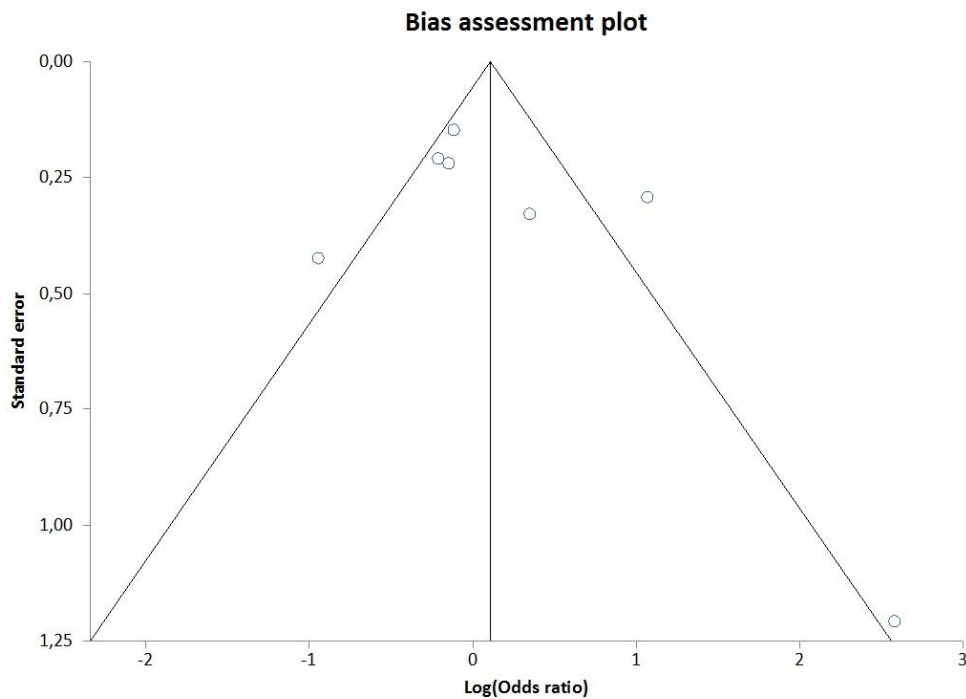


Abbildung 70: Funnel plot dominant model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR

Im rezessiven Modell zeigte sich mit einem Cochran-Q-P=0,52>5% und einer I²=0% keine Heterogenität. Anhand des fixed effect model konnte mit einer gepoolten OR=1,23 (P=0,19; 95% CI = 0,92 to 1,63) ein statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Der entsprechende forrest plot ist in Abbildung 71 zu finden.

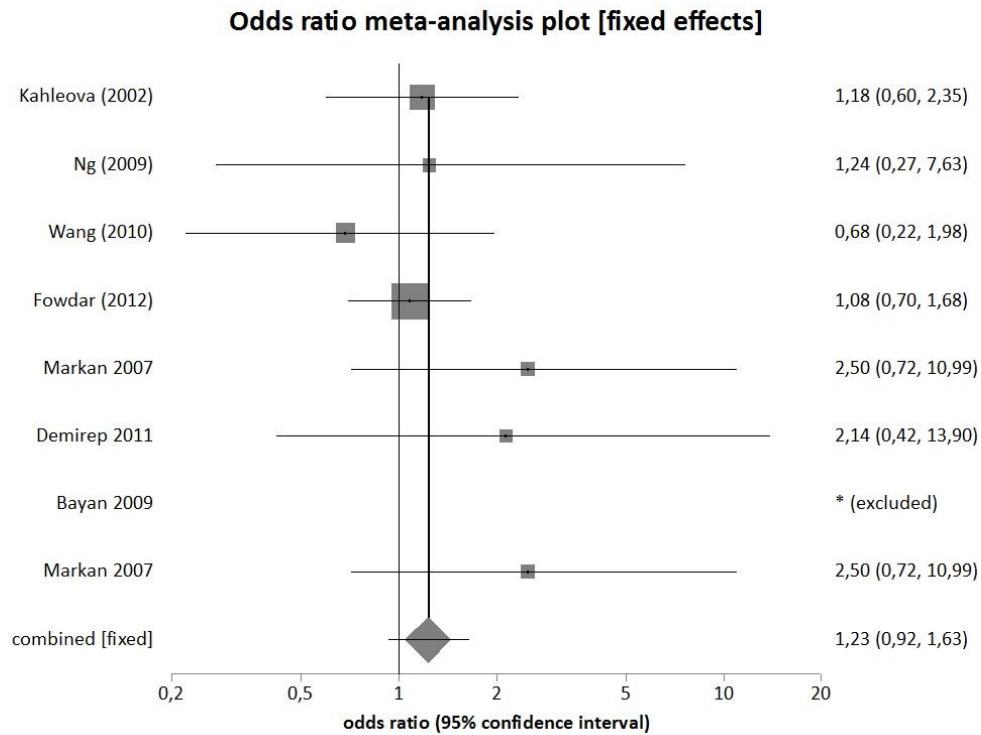


Abbildung 71: Forrest plot recessive model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR

Im Egger-Test ergab sich mit einem P=0,21>5% kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel-Plot ist in Abbildung 72 dargestellt.

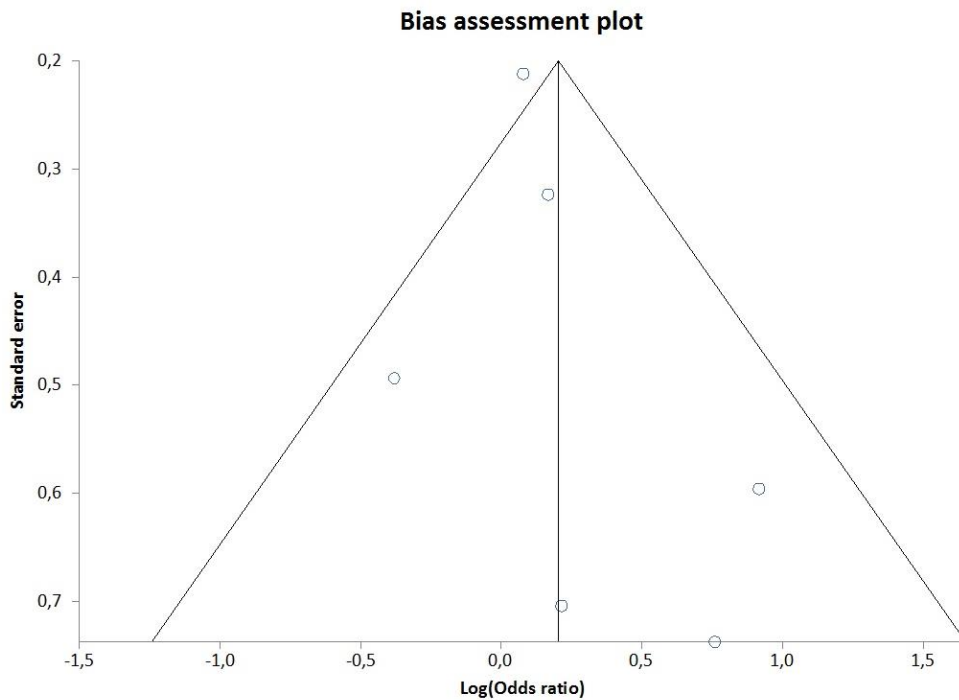


Abbildung 72: Funnel plot recessive model including hwe-not conform studies A1298C MTHFR

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt, dass es im rezessiven Modell einen statistisch nicht signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens gibt. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist also, was das rezessive Modell angeht, statistisch robust.

Für das dominante Modell weichen die Ergebnisse voneinander ab. Mit dem Einschließen nicht HWE-konformer Studien erhält man nun einen positiven Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C de MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie anstelle des initialen negativen Zusammenhangs. Die Ergebnisse im dominanten Modell sind weniger statistisch robust angesehen werden.

4.5.2.2.5 Subgruppenanalyse

Wegen einer zu geringen Studienanzahl konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Es wäre empfehlenswert, mehr Studien durchzuführen beziehungsweise zu publizieren, die den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie untersuchen, damit eine Stratifizierung nach Ethnizität erfolgen kann.

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse:

- Im dominanten Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.

- Im rezessiven Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschließen nicht HWE-konformer Studien im dominanten Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
 - In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach dem Einschließen nicht HWE-konformer Studien im rezessiven Modell ein positiver Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ Es gibt keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie.

4.6 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pro12Ala Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie

PPAR steht für „peroxisome proliferator-activated receptor“. Das PPAR-Protein gehört zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren und ist unter anderem im Fettgewebe, in Endothelzellen, in glatten Muskelzellen, in Monozyten und in Makrophagen zu finden (Neve 2000). Es reguliert die Expression von Genen, die die Lipogenese, die Insulinsensitivität, die Atherosklerose und andere Entzündungsreaktionen beeinflussen (Azhar 2010).

Das PPAR-Gen befindet sich auf dem Chromosom 3p25 und besteht aus 9 Exonen (Gaojun Cai 2019). Es sind drei Isoformen des PPAR-Gens bekannt: PPAR Alpha, PPAR Beta/Delta, PPAR Gamma (Lu 2008). Polymorphismen des PPAR Gamma-Gens prädisponieren zu unterschiedlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel KHK (Ye 2015), Diabetes mellitus Typ 2 (Butt 2016) und das metabolische Syndrom (Roca 2015).

Es wurde einerseits beobachtet, dass Patienten mit arteriellen Hypertonie niedrigere PPAR Gamma-Werte aufweisen als normotensive Patienten (Li 2016). Andererseits wurde darauf hingewiesen, dass Thiazolidinedionen -synthetische PPAR Gamma Agonisten den arteriellen Blutdruck senken, beziehungsweise den Progress der arteriellen Hypertonie in tierischen Modelle hemmen (Benkirane 2006, Chen 1996, Pershadsingh 1993, Walker 1999). Thiazolidinedionen haben auch einen positiven

therapeutischen Effekt bei menschlichen hypertensiven Probanden (Leibovitz and Schiffrin 2007, O-gihara 1995, Sarafidis and Nilsson 2006, Sarafidis 2004).

Eines der wichtigsten und am häufigsten untersuchten Allel dieses Gens ist Pro12Ala, das auch als rs1805192 oder C34G bezeichnet wird. Es handelt sich hierbei um einen Ersatz von Cytosin durch Guanin an der Nukleotidposition 34. Daraus folgt einen Aminosäureaustausch von Prolin zu Alanin an der Position 12 des Exons 2 im PPAR Gamma-Gen. Die Struktur des PPAR Gamma-Proteins wird dadurch verändert. Die Bindungskraft zum Zielgen wird geschwächt, was die Transkriptionsrate senken lässt (Tamori 2002).

Die allelische Frequenz des Ala Allels variiert je nach Altersgruppe (Barbieri 2004) und Ethnizität (Dong 2012, Gouni-Berthold 2005, Ostgren 2003, Rodriguez-Esparragon 2003, Stefanski 2006).

Der Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie ist in mehreren Studien untersucht worden. Allerdings kamen die Studien hierbei nicht zu einem eindeutigen Konsens. Die Studien von Rodriguez-Esparragón 2003, Bener 2013 und Pan 2007 sprechen für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPARgamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Dieses Ergebnis wird aber weder von Horiki 2004, noch von Lu 2008 oder Gaojun Cai 2012 bestätigt.

Um den Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie klären zu können, sind dieses systematisches Review und Meta-Analyse durchgeführt worden.

4.6.1 Material und Methoden

4.6.1.1 Literatursuche

Die Literatursuche wurde anhand der elektronischen Datenbank Pubmed durchgeführt. Diese Datenbank ist nach allen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus PPAR Gamma Pro12Ala und der essentiellen Hypertonie untersucht haben, durchsucht worden.

Folgende Suchbegriffe wurden benutzt: „PPAR gamma“, „PPAR g“, „peroxisome proliferator-activated receptor gamma“, „Pro12Ala“, „rs1801282“, „polymorphism“, „single nucleotide polymorphism“, „hypertension“. Die Synonyme wurden entweder anhand der MeSH-Suche des Pubmed-Portals oder der Bioinformatik-Webseite SNPedia identifiziert.

Eine erste Literatursuche erfolgte Oktober 2017 mit folgender Suchbegriffkombination: (["PPAR gamma/genetics"[Mesh]) or "Ppar g" or "ppar gamma" or "peroxisome proliferator-activated receptor

gamma") AND ("Pro12Ala" or "rs1801282") AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] or "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND "Hypertension"[Mesh].

19 Publikationen wurden vorerst identifiziert. Die Überschriften und die Abstracts all dieser Publikationen wurden gelesen.

Juni 2019 sind die Ergebnisse dieser ersten Recherche mit der gleichen Suchbegriffkombination aktualisiert worden. Hierbei wurde keine neue Publikation identifiziert.

Die Literaturrecherche wurde Februar 2022 mit der gleichen Suchbegriffkombination erneut aktualisiert. Es wurde eine neue Publikation identifiziert.

4.6.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien sind wie in Kapitel 2) 1) b) definiert worden.

4.6.1.3 Studienauswahl und Datengewinnung

19+1 Publikationen wurden identifiziert, darunter zwei Meta-Analysen, die die Daten von 17 beziehungsweise 8 Publikationen enthielten. Es wurden also zunächst insgesamt 43 Publikationen identifiziert. Die Titel und Abstracts all dieser Publikationen wurden gelesen. 9 Duplikate wurden entfernt. Insgesamt 16 Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Davon wurden 11 wegen Komorbiditäten ausgeschlossen, 2 Studien weil es keine Fallkontrollstudien waren, 2 Studien die off-topic waren, und eine Studie zu der der Volltext nicht zu finden war.

Der Volltext der restlichen 18 Studien wurde genauer gelesen. Nach Ausschluss 3 weiterer Studien, in denen angegeben war, dass die Genotypverteilung der Kontrollgruppe dem HWE nicht entsprach, sind am Ende 15 Studien in die Meta-Analyse einbezogen worden. Das Flussdiagramm in Abbildung 73 fasst den Auswahlprozess zusammen.



PRISMA 2009 Flow Diagram

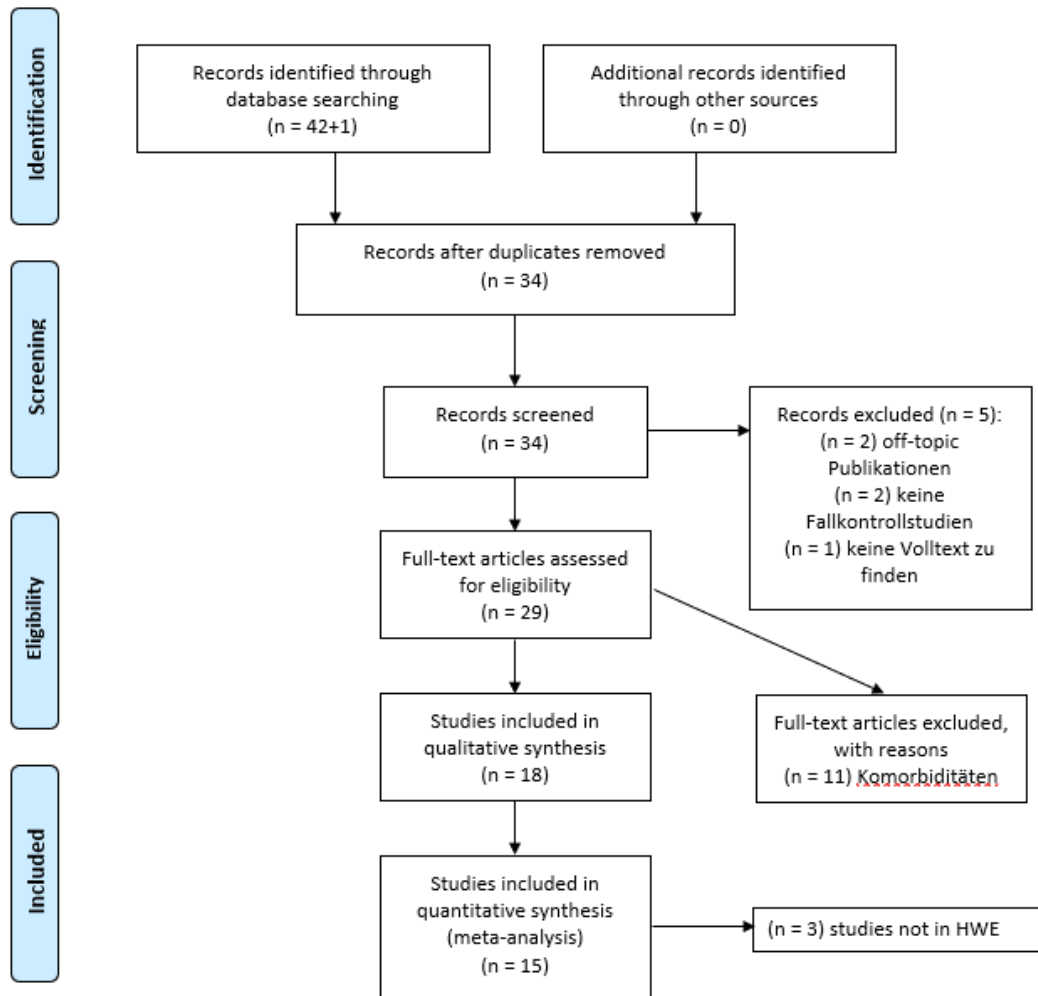


Abbildung 73: Flussdiagramm Pro12Ala PPAR-gamma

Die Datenextraktion erfolgte gemäß Kapitel 2) 1) d). Die Merkmale der ausgewählten Studien und die Anzahl der Probanden sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Merkmale der Studien Pro12Ala PPAR-gamma

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype								HWE (P-value)
		ET	NT	ET				NT				
				ProPro	ProAla	AlaAla	ProPro	ProAla	AlaAla			
Kim (2007)	Korea (Asian)	37	92	29	7	1	86	6	0	0,75		
Rodriguez (2003)	Spain (Caucasian)	229	212	206	22	1	174	36	2	0,92		
Horiki (2004)	Japan (Asian)	205	300	193	12	0	276	24	0	0,47		
Shen (2005)	China (Asian)	70	220	66	3	1	206	13	1	0,13		
Zhang (2005)	China (Asian)	132	157	128	4	0	148	9	0	0,71		
Pan (2007)	China (Asian)	177	119	154	23	0	101	18	0	0,37		
Lu (2008)	China (Asian)	478	361	446	31	1	312	48	1	0,55		
Dong (2012)	China (Asian)	124	178	122	2	0	177	1	0	1		
Lin (2012)	China (Asian)	272	548	166	90	16	293	205	50	0,11		
Zhang XF8 (2013)	China (Asian)	146	113	125	20	1	101	11	1	0,28		
Chen (2014)	China (Asian)	145	165	110	33	2	105	53	7	0,92		
Wang (2015)	China (Asian)	816	824	536	244	36	426	318	80	0,07		
Grygiel-Gorniak (2015)	Poland (Caucasian)	151	120	101	44	6	84	32	4	0,66		
Shen (2004)	China (Asian)	125	112	113	11	1	103	9	0	0,65		
Dong (2009)	China (Asian)	124	178	122	2	0	177	1	0	1		

ET: essential hypertonie, NT: normotensive

4.6.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte wie in Kapitel 2) 2) beschrieben.

4.6.2 Ergebnisse

4.6.2.1 Studienauswahl und Merkmale der Probanden

Das Flussdiagramm in Abbildung 74 fasst den Auswahlprozess dieser Literaturübersicht zusammen. Den Einschlusskriterien folgend sind insgesamt 18 relevante Studien identifiziert worden. 3 Studien wurden ausgeschlossen, weil die Genotypverteilung der Kontrollgruppe mit dem HWE nicht konsistent war. 15 Studien sind in die quantitative Meta-Analyse einbezogen worden, was insgesamt 3231 Fälle und 3699 Kontrollen repräsentiert. Diese 15 Studien wurden zwischen 2003 und 2015 veröffentlicht und umfassen 13 asiatische Studien und 2 europäische Studien. Die Stichprobengrößen reichen von 37 bis 824. 13 Studien wurden in asiatischen Populationen und 2 in kaukasischen Bevölkerungen durchgeführt. Die Merkmale der ausgewählten Studien sind in Tabelle 14 dargestellt.

4.6.2.2 Ergebnisse der Meta-Analyse

Für das PPAR gamma-Gen ist das wild-type Allel Pro und das mutante Allel Ala. Das dominante Modell ist ProPro vs ProAla+AlaAla und das rezessive Modell AlaAla vs ProPro+ProAla.

4.6.2.2.1 Das dominante Modell

Für das dominante Modell ist eine Heterogenität festgestellt worden ($I^2 = 53,8\%$, Cochran-Q- $P = 0,007 < 5\%$). Die Bewertung fand also anhand des random effect model statt. Die gepoolte OR betrug 0,77 (ProPro vs ProAla+AlaAla: $P = 0,02 < 5\%$, 95% CI: 0,61-0,97). Daraus kann man schließen, dass es einen negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie im dominanten Modell gibt. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant, wie in der Abbildung 75 dargestellt.

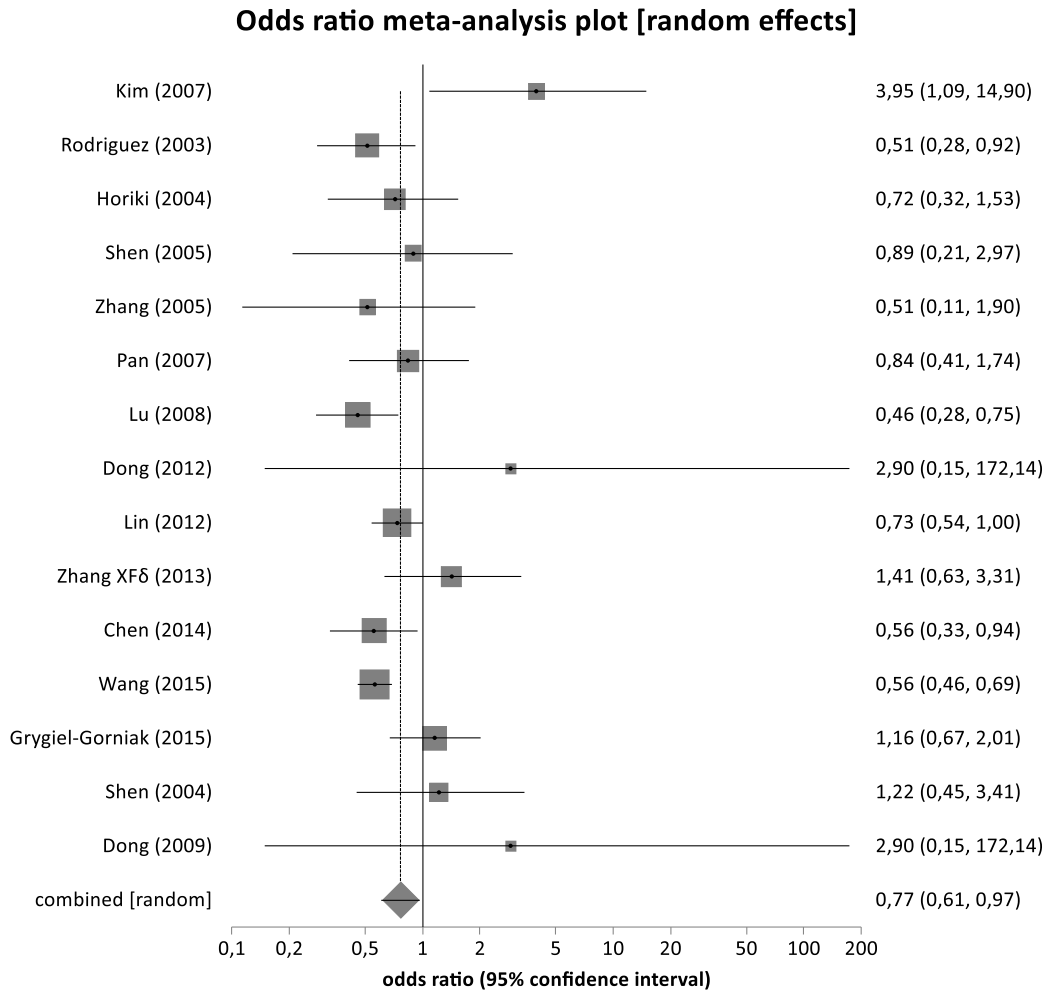


Abbildung 74: Forrest plot dominant model Pro12Ala PPAR gamma

4.6.2.2.2 Das rezessive Modell

Horiki 2004, Zhang 2005, Pan 2007, Dong 2012 und Dong 2009 wurden von der Software StatsDirect ausgeschlossen, da die allelische Verteilung AlaAla 0 betrug.

Für das rezessive Modell ist mit einer $I^2 = 0\%$ und einem Cochran-Q-P = 0,47 >5% eine niedrige Heterogenität beobachtet worden. Die gepoolte OR des fixed effect model betrug 0,54 (AlaAla vs Pro-Pro+ProAla: OR= 0,54, P<0,001 <5%, 95% CI : 0,402 -0,731).

Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell. Die Ergebnisse sind auch hier statistisch signifikant, wie es in der Abbildung 75 zu sehen ist.

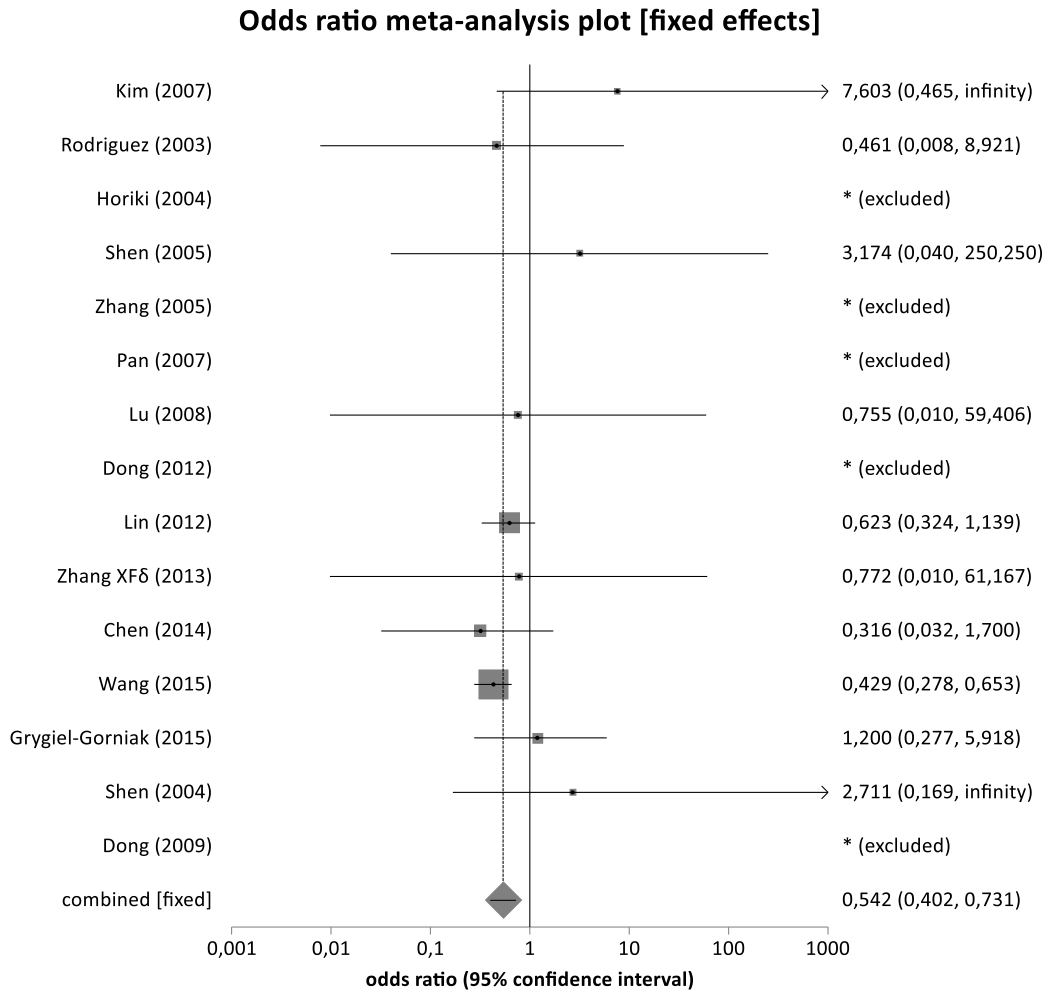


Abbildung 75: Forrest plot recessive model Pro12Ala PPAR gamma

4.6.2.2.3 Publikationsbias

Der Egger-Test für das dominante Modell mit einem $P = 0,01 < 5\%$ und für das rezessive Modell mit einem $P = 0,036 < 5\%$, sowie die Symmetrie beider Funnel-Plots wiesen darauf hin, dass es in dieser Meta-Analyse eine Publikationsverzerrung gab. Die Funnel-plots sind in Abbildung 76 und 77 dargestellt.

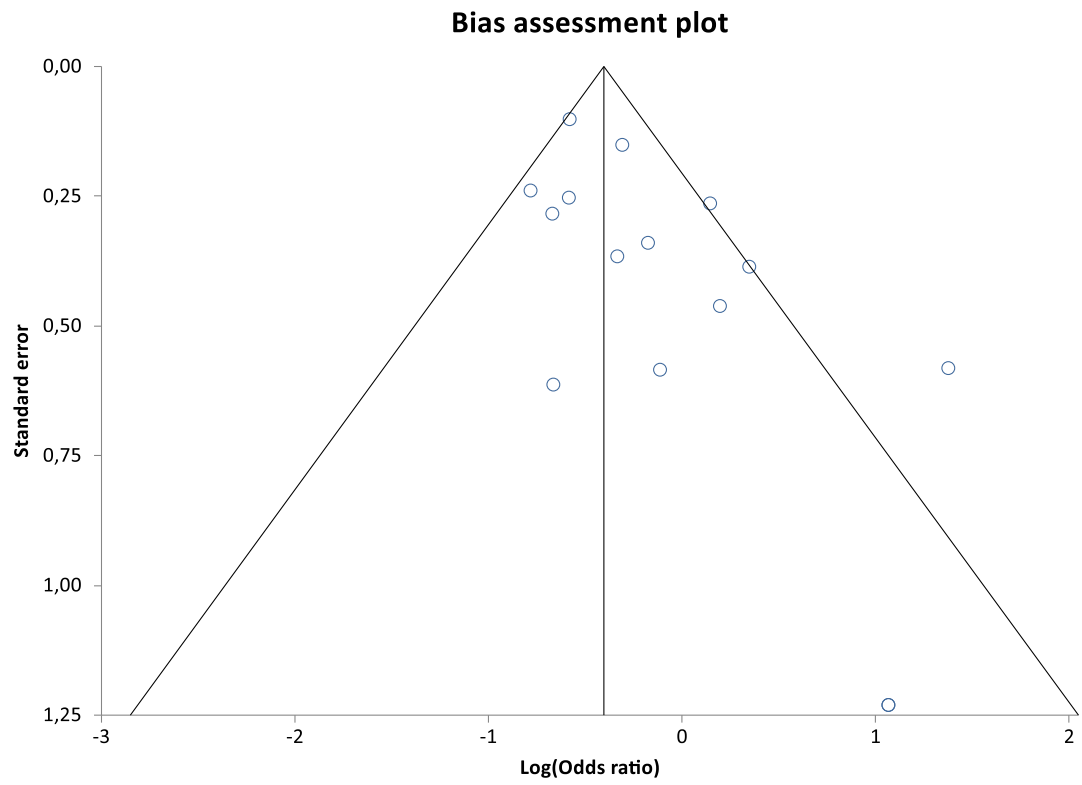


Abbildung 76: Funnel plot dominant model Pro12Ala PPAR gamma

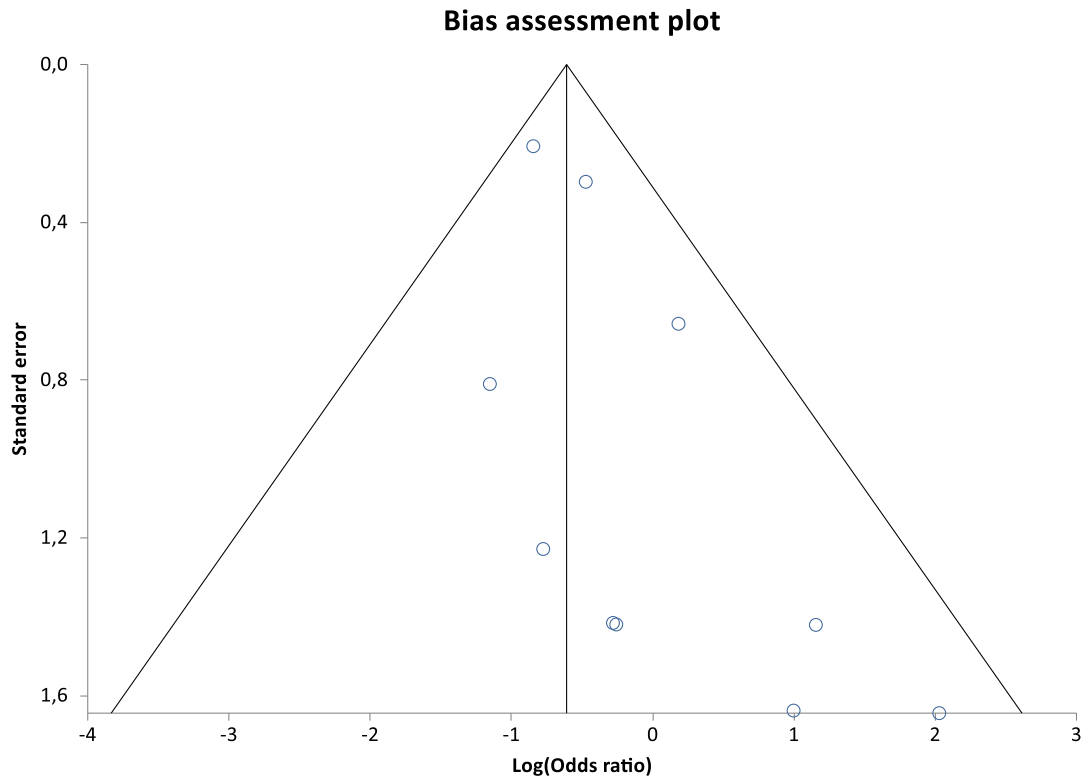


Abbildung 77: Funnel plot recessive model Pro12Ala PPAR gamma

4.6.2.2.4 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte, indem HWE-nicht konforme Studien in der Meta-Analyse eingegliedert wurden. Die Merkmale dieser Studien wurden in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: HWE-nicht konforme Studien Pro12Ala PPAR-gamma

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (p-Wert)
		ET	NT	ET			NT			
				ProPro	ProAla	AlaAla	ProPro	ProAla	AlaAla	
Yin 2008	China (Asian)	287	547	265	17	5	518	24	5	<0.0001
Gao 2010	China (Asian)	345	137	337	7	1	131	2	4	<0.0001
Zhang XF& 2013	China (Asian)	163	38	137	25	1	18	20	0	0,03

Im dominanten Modell betrug der Cochran-Q-P < 0,0001 <5% und eine I²=66,1% eine moderate Heterogenität. Im random effect model betrug die gepoolte OR=0,75 (ProPro vs ProAla+AlaAla: OR= 0,75, P= 0,02 <5%, 95% CI: 0,58 to 0,97) einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie nachgewiesen. Der entsprechende Forrest plot ist in der Abbildung 78 zu sehen. Im Egger-Test bestand mit einem P-Wert von P = 0,12 >5% kein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel plot ist in der Abbildung 79 dargestellt.

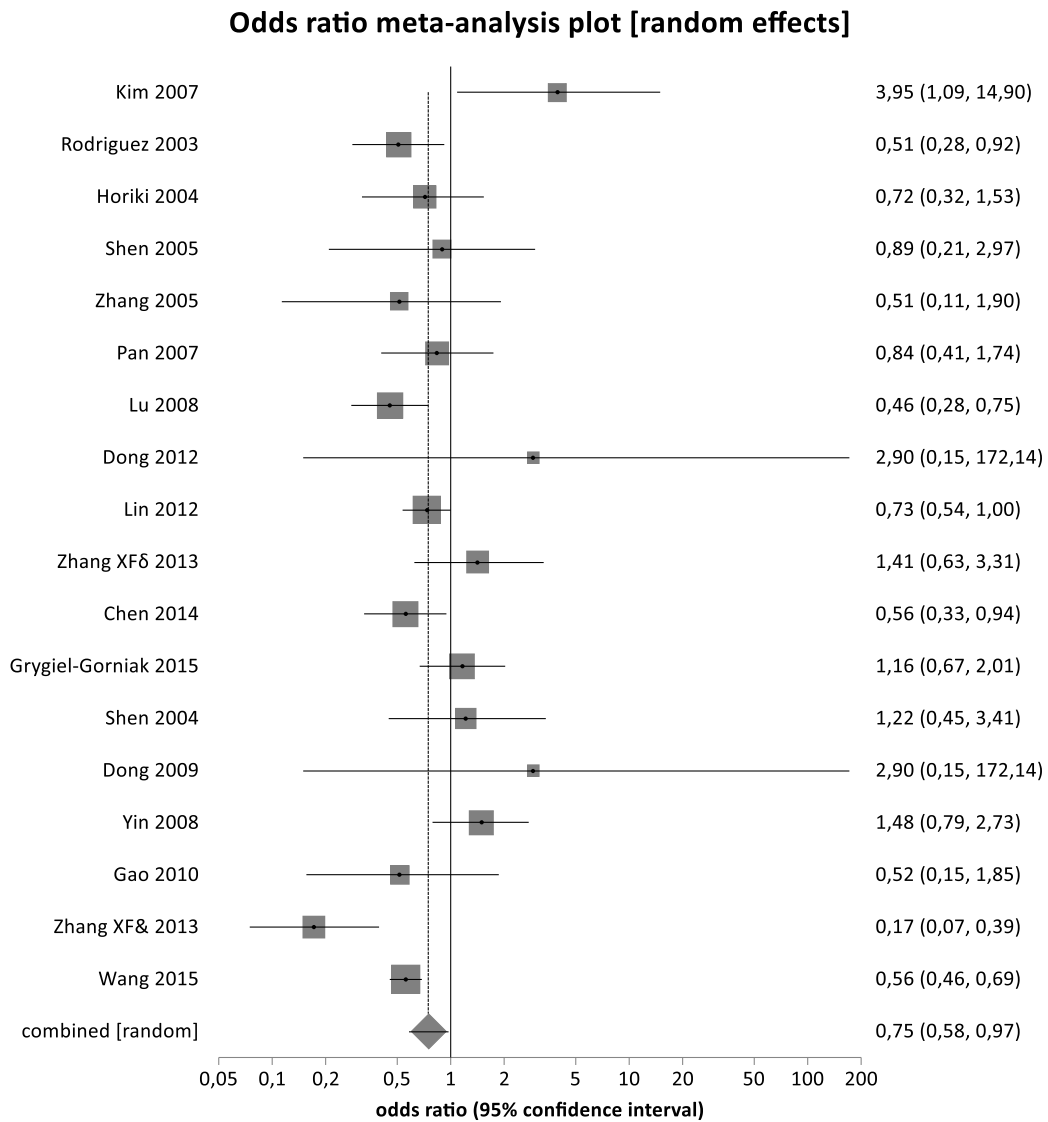


Abbildung 78: Forrest plot dominant model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma

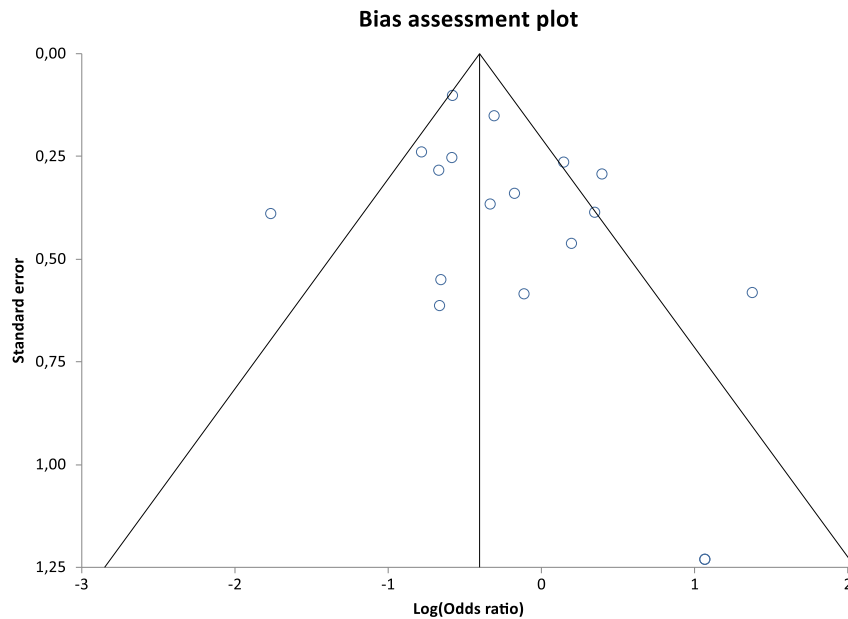


Abbildung 79: Funnel plot dominant model hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma

Horiki 2004, Zhang 2005, Pan 2007, Dong 2012 und Dong 2009 wurden von der Software StatsDirect ausgeschlossen, da die allelische Verteilung AlaAla 0 betrug.

Im rezessiven Modell zeigte sich mit einem Cochran-P = 0,24 > 5% und eine $I^2=19,4\%$ eine niedrige Heterogenität. Der gepoolte OR im fixed effect model betrug 0,56 (AlaAla vs ProAla+ProPro: OR=0,56 $P < 0,0001$ CI=95% CI = 0,42 to 0,74). Es zeigte sich einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie im rezessiven Modell. Der entsprechende Forrest plot ist in der Abbildung 80 dargestellt. Der Egger-Test wies mit einem P-Wert von $P = 0,13 > 5\%$ auf keinen Publikationsbias hin. Der entsprechende Funnel plot ist in der Abbildung 81 zu finden.

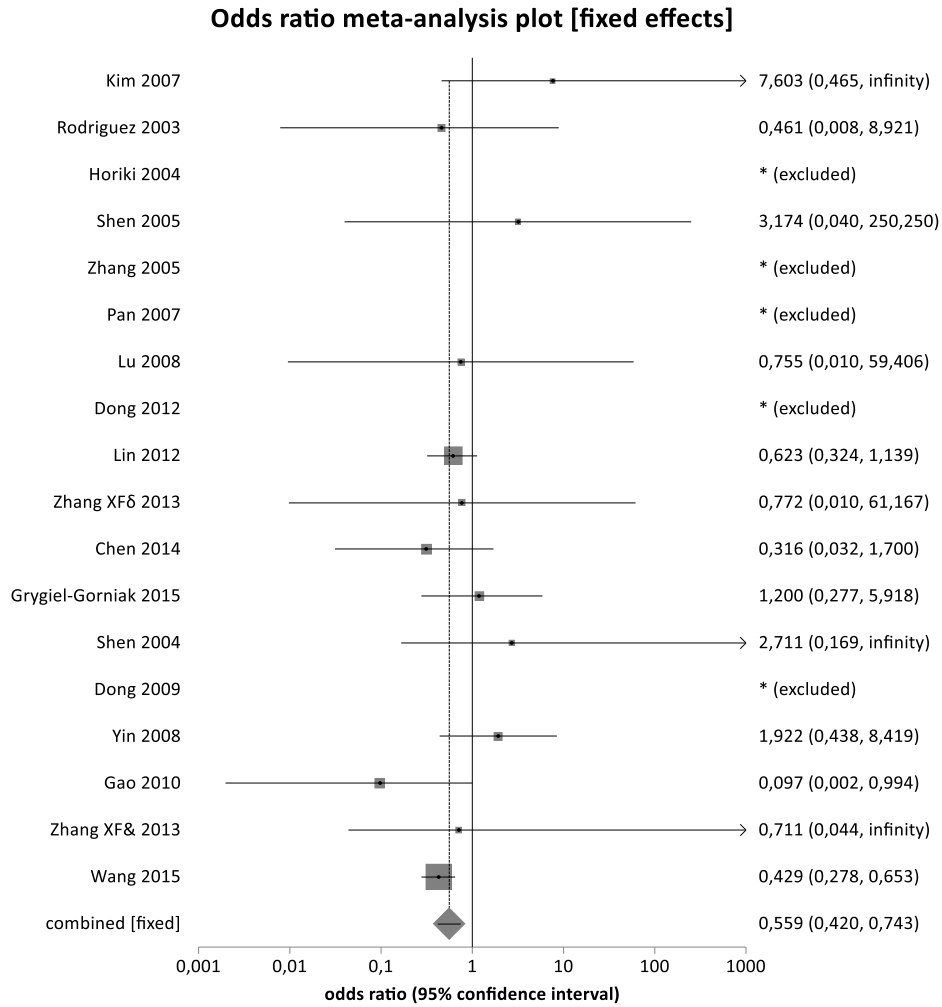


Abbildung 80: Forrest plot recessive model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma

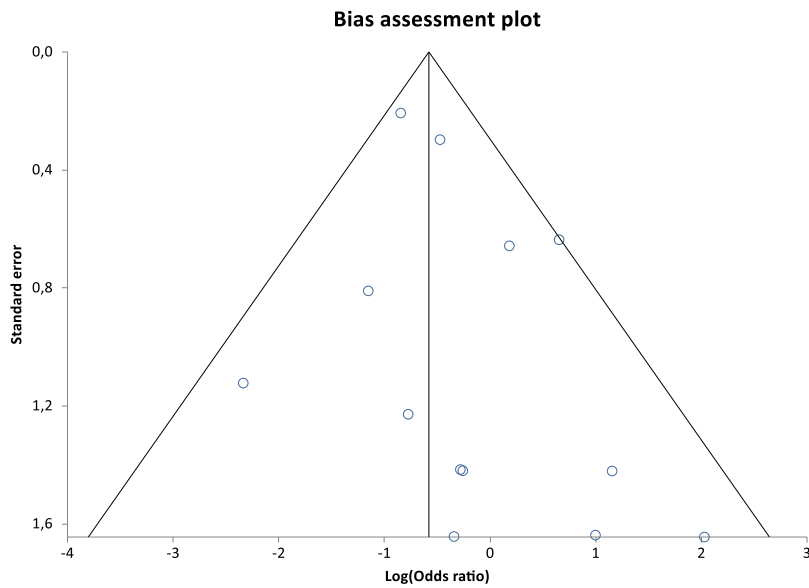


Abbildung 81: Funnel plot recessive model including hwe-not conform studies Pro12Ala PPARgamma

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Tatsache, dass es eine negative Assoziation zwischen dem Polymorphismus Pro12Ala des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie im dominanten und im rezessiven Modell gibt.

4.6.2.2.5 Subgruppenanalyse

Um zu untersuchen, wie stark der Einfluss des Faktors Ethnie auf unsere Ergebnisse ist, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Aufgrund der eingeschränkten Anzahl an Studien konnte nur eine Stratifizierung in asiatischen Studien stattfinden.

4.6.2.2.5.1 Die asiatische Subgruppe

In der asiatischen Subgruppe sind die Tabelle 16 aufgeführten Studien eingeschlossen worden.

Tabelle 16: Merkmale der Studien der asiatischen Subgruppe Pro12Ala PPAR gamma

Author (Year)	Country (Ethnicity)	Sample size		Distribution of genotype						HWE (P-value)
		ET	NT	ET			NT			
				ProPro	ProAla	AlaAla	ProPro	ProAla	AlaAla	
Kim (2007)	Korea (Asian)	37	92	29	7	1	86	6	0	0,75
Horiki (2004)	Japan (Asian)	205	300	193	12	0	276	24	0	0,47
Shen (2005)	China (Asian)	70	220	66	3	1	206	13	1	0,13
Zhang (2005)	China (Asian)	132	157	128	4	0	148	9	0	0,71
Pan (2007)	China (Asian)	177	119	154	23	0	101	18	0	0,37
Lu (2008)	China (Asian)	478	361	446	31	1	312	48	1	0,55
Dong (2012)	China (Asian)	124	178	122	2	0	177	1	0	1
Lin (2012)	China (Asian)	272	548	166	90	16	293	205	50	0,11
Zhang XF6 (2013)	China (Asian)	146	113	125	20	1	101	11	1	0,28
Chen (2014)	China (Asian)	145	165	110	33	2	105	53	7	0,92
Wang (2015)	China (Asian)	816	824	536	244	36	426	318	80	0,07
Shen (2004)	China (Asian)	125	112	113	11	1	103	9	0	0,65
Dong (2009)	China (Asian)	124	178	122	2	0	177	1	0	1

ET: essential hypertonie, NT: normotensive

Im dominanten Modell betrug der Cochran-Q-P = 0,015 < 5% und eine I² = 51,9% eine moderate Heterogenität. Im random effect model betrug die gepoolte OR = 0,76 (ProPro vs ProAla+AlaAla: OR = 0,76, P = 0,03 < 5%, 95% CI = 0,59 to 0,99) einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie nachgewiesen. Der entsprechende Forrest plot ist in der Abbildung 82 zu sehen. Im Egger-Test bestand mit einem P-Wert von P = 0,015 < 5% ein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel plot ist in der Abbildung 83 dargestellt.

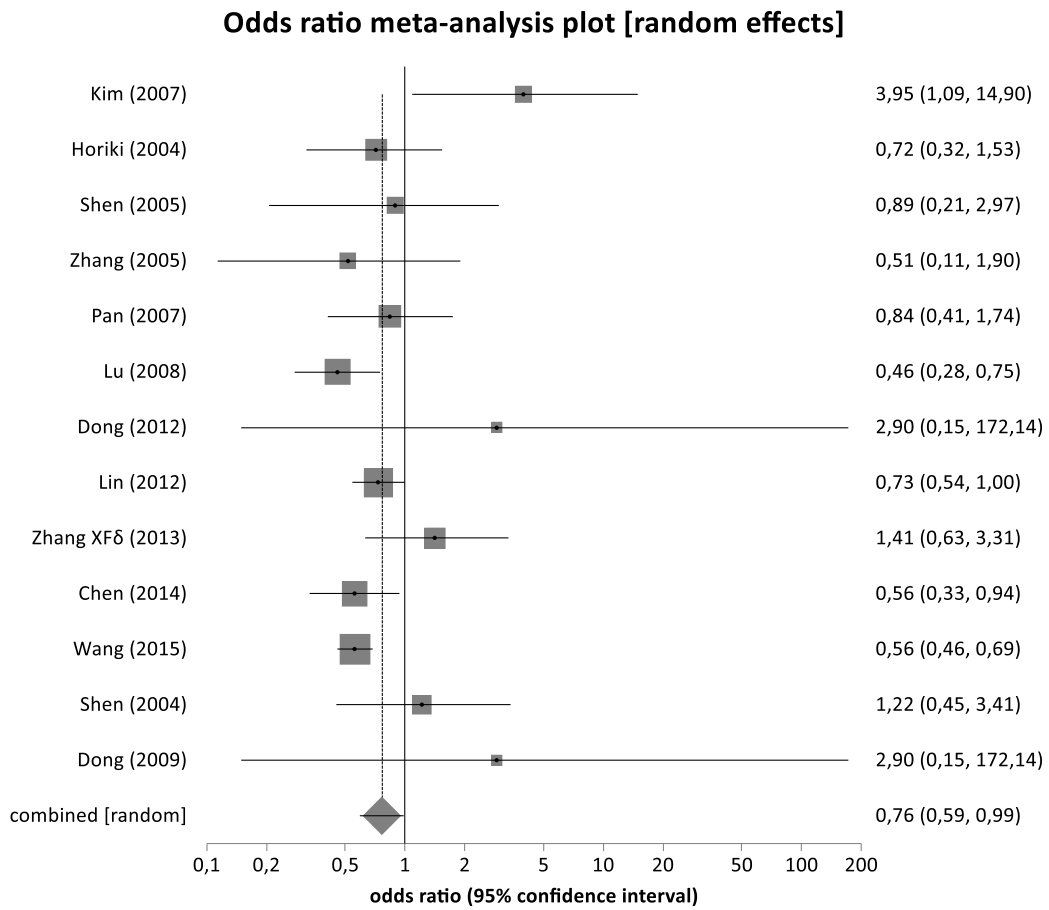


Abbildung 82: Forrest plot dominant model Asian subgroup Pro12Ala PPARgamma

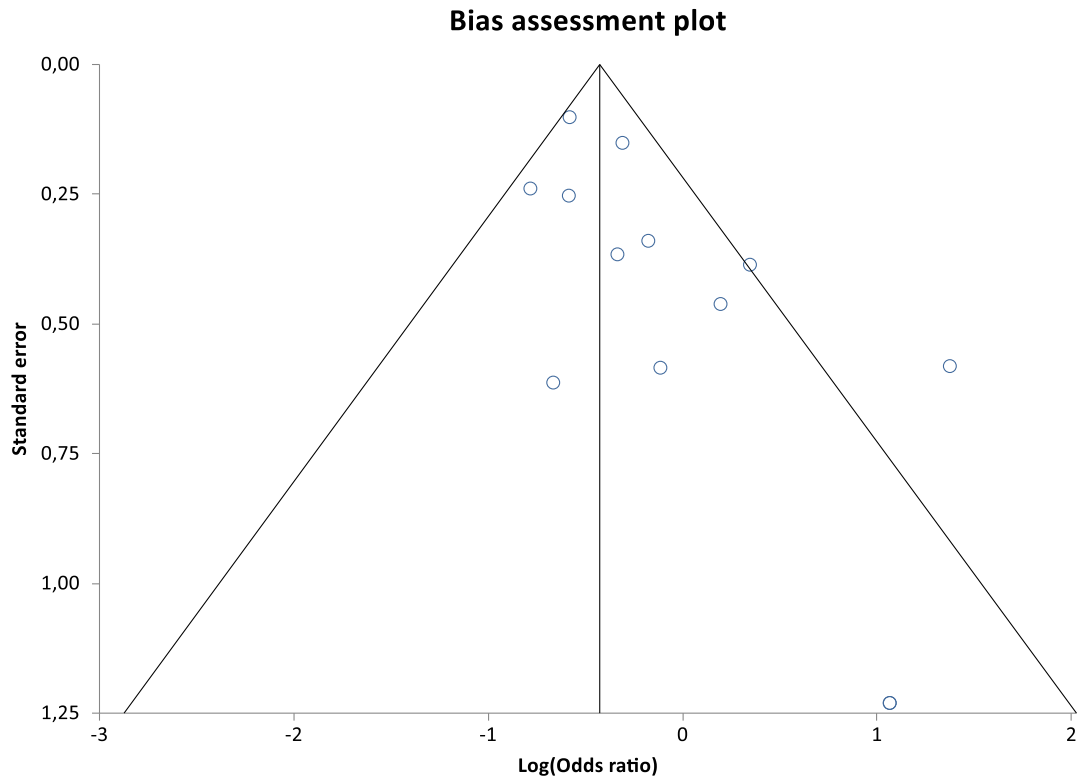


Abbildung 83: Funnel plot dominant model Asian subgroup Pro12Ala PPARgamma

Horiki 2004, Zhang 2005, Pan 2007, Dong 2012 und Dong 2009 wurden von der Software StatsDirect ausgeschlossen, da die allelische Verteilung AlaAla 0 betrug.

Im rezessiven Modell betrug der Cochran-Q- $P = 0,015 < 5\%$ und eine $I^2 = 51,9\%$ eine moderate Heterogenität. Im random effect model betrug die gepoolte $OR = 0,76$ (AlaAla vs ProAla+ProPro: $OR = 0,76$, $P = 0,037 < 5\%$, $95\% \text{ CI} = 0,59 \text{ to } 0,99$) einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie nachgewiesen. Der entsprechende Forrest plot ist in der Abbildung 84 zu sehen. Im Egger-Test bestand mit einem P-Wert von $P = 0,015 < 5\%$ ein Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der entsprechende Funnel plot ist in der Abbildung 85 dargestellt.

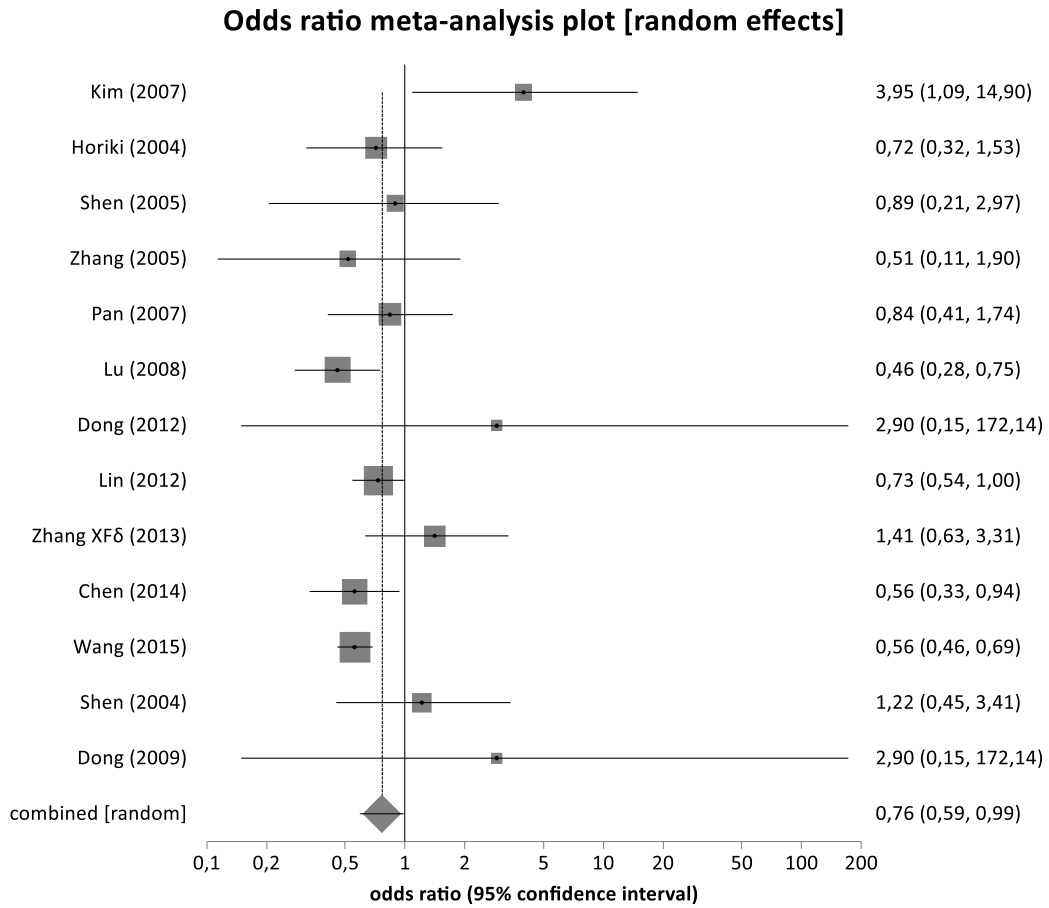


Abbildung 84: Forrest plot recessive model Asian subgroup Pro12Ala PPAR gamma

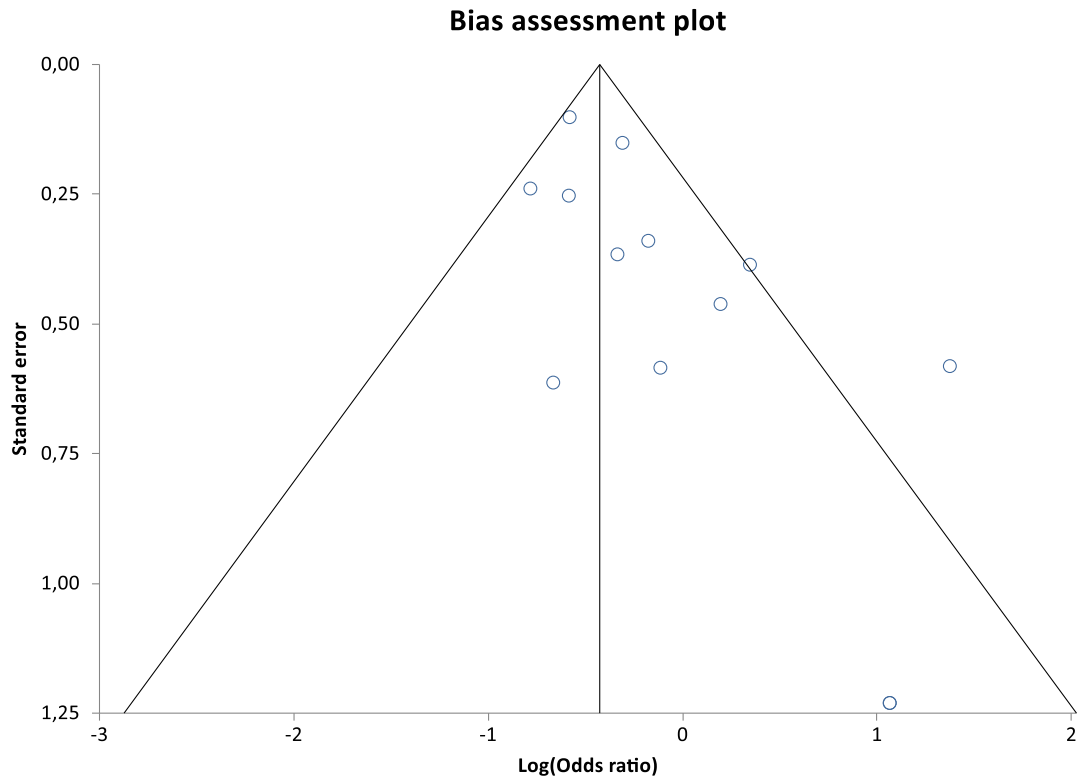


Abbildung 85: Funnel plot recessive model Asian subgroup Pro12Ala PPAR gamma

Da wir hier nur über zwei europäische Studien verfügen, war eine Subgruppenanalyse kaukasischer Studien leider nicht möglich.

In unserem Fall beeinflussen die geographische Herkunft der Probanden und ihre Ethnizität die Ergebnisse der Meta-Analyse nicht allzu sehr.

Zusammenfassend besteht laut dieser Meta-Analyse:

- ⇒ Im dominanten Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ Im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach Einschließen nicht HWE-konforme Studien im dominanten Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.

- ⇒ In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich nach Einschließen nicht HWE- konformer Studien im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht kein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im dominanten Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die asiatische Subgruppe im rezessiven Modell ein negativer Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Es besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrung.
- ⇒ Es gibt eine statistisch signifikante negative Assoziation zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie.

5 Diskussion

5.1 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie

Diese Meta-Analyse ist durchgeführt worden, um den Zusammenhang zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen. Insgesamt sind 8201 Fälle und 6301 Kontrollen aus 26 unterschiedlichen Studien berücksichtigt worden. Die Meta-Analyse umfasste 21 asiatische Studien, 4 europäische Studien und 1 südamerikanische Studie.

Wir haben herausgefunden, dass im dominanten Modell kein Zusammenhang zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie besteht. Im rezessiven Modell wurde ein statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie beobachtet. Der C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens kann allein nicht mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant assoziiert werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Sun 2015 überein. Da konnte bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der salzsensitiven Hypertonie ebenfalls keine statistische signifikante Assoziation festgestellt werden.

Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse ist allerdings nicht konsistent mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen. Li 2012 berichtet nämlich in seiner Meta-Analyse von einem statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie in der chinesischen Bevölkerung. Außerdem untersuchte Takeuchi 2012 den gleichen Polymorphismus und seine Beziehung zur essentiellen Hypertonie in einer ausschließlich japanischen Bevölkerung. Auch da wurde eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt. Dieser Unterschied im Vergleich zu unseren Ergebnissen, lässt sich teilweise dadurch erklären, dass unsere Meta-Analyse nicht nur asiatische Studien, sondern auch europäischen und eine südamerikanische Studien einbezieht.

Das Ergebnis unserer asiatischen Subgruppenanalyse ist auch inkonsistent mit den Ergebnissen der Meta-Analysen von Li 2012 und Takeuchi 2012, da wir im dominanten und rezessiven Modell keine Assoziation zwischen dem C344T-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie in der asiatischen Subgruppe feststellten. Allerdings zeigte sich in unserer asiatischen Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Publikationsverzerrung. Unser Ergebnis ist also mit Vorsicht zu betrachten.

In unserer kaukasischen Subgruppenanalyse konnten wir im dominanten Modell einen positiven Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus C344T des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie feststellen. Da jedoch das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist und nur 3 Studien in die europäische Subgruppenanalyse einbezogen wurden, bleibt die Relevanz dieses Resultats eingeschränkt.

Dies gilt auch allgemein für die Aussagekraft unserer Subgruppenanalyse: sie bleibt dadurch eingeschränkt, dass nur die Wirkung der asiatischen und kaukasischen Herkunft auf die Ergebnisse untersucht werden konnte. Um einen globaleren Einblick zu bekommen, wäre es günstig mehr afrikanische, arabische und südamerikanische Studien zur Verfügung zu haben.

Mehrere Gründe können unsere Ergebnisse und das Fehlen einer Assoziation zwischen dem Polymorphismus C344T und der essentiellen Hypertonie erklären. Der biologische Mechanismus durch den der C344T-Polymorphismus die essentielle Hypertonie beeinflussen kann, bleibt ziemlich unklar. Manche Studien berichten zwar, dass das SF1-T Allel öfter bei hypertensiven Patienten als bei normotensiven Probanden vorkommt und dass dieses Allel mit einer erhöhten Aldosteron-Exkretion zu assoziieren ist (Cheng 2009). Allerdings hat das C344T-Allel an sich selbst keinen direkten Einfluss auf die Aktivität der Promotoren des CYP11B2-Gens - und dies, obwohl es sich in einem SF-1-Bindungsbereich befindet. Durch die Bindung von SF-1-T an seinen Standort wird die Bindungsstelle für funktionell normale Liganden weniger verfügbar gemacht, was die Aktivität des CYP11B2-Promotors eher herunterreguliert (Clyne 1997). Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass dieser Polymorphismus bei essentiellen Hypertonikern entweder das Verhältnis von Aldosteron zu Renin erhöht oder die Aldosteronproduktion verringert, was die Natriumrückresorption und die Kaliumausscheidung bremst (Nicod 2003) und somit antihypertensiv wirkt.

Es sollte außerdem nicht vergessen werden, dass die essentielle Hypertonie eine komplexe polygene Erkrankung ist. Ein einzelner Polymorphismus wird nur schwache Auswirkungen auf den Blutdruck eines Individuums haben, da komplexe Merkmale aus mehreren interagierenden Polymorphismen oder Genen entstehen (Wei Gu 2012). Die essentielle Hypertonie ist darüber hinaus auch eine anerkannte multifaktorielle Erkrankung. Neben dem genetischen Hintergrund beeinflussen auch Umweltfaktoren und individuelle biologische Merkmale das Auftreten und die Entwicklung der essentiellen Hypertonie. Life-style-Parameter wie der tägliche Salz- und Alkoholkonsum, Rauchen und individuelle Unterschiede wie Alter, BMI und familiäre Prädisposition können die Penetranz genetischer Variationen verstärken oder lindern.

Einschränkungen dieser Meta-Analyse sind zu erwähnen. Ein Großteil unserer Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant, was die Aussagekraft unserer Resultate limitiert. Hinzu kommt, dass bei mehreren genetischen Modellen eine gewisse Heterogenität zwischen den Publikationen festzustellen war, ohne dass eine Ursache dafür gefunden werden konnte. Aufgrund mangelnder klinischer Information konnte auch nicht in allen eingegliederten Studien verifiziert werden, ob die Probanden und Kontrollen

gemacht worden sind. Und falls ja, nach welcher Kriterien dies erfolgte. Eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse konnte nicht durchgeführt werden, weil hierfür nicht genügend publizierte Daten vorlagen. Auch die unvollständige Publikation von Daten war ein Grund dafür, dass manche relevanten Studien in die Meta-Analyse nicht eingeschlossen werden konnten. Dies erklärt den Hinweis auf einen Publikationsbias, der bei der Auswertung mehrerer Modelle bestand. Darüber hinaus waren die Mehrheit der in die quantitative Analyse eingegliederten Studien chinesische Publikationen, was die ethnische Repräsentativität unserer Ergebnisse stark einschränkt. Hier wäre es interessant, mehr afrikanische, arabische und südamerikanische Studien durchzuführen, um einen globaleren Einblick zu gewinnen.

Trotz diesen Einschränkungen kann man anhand der Ergebnisse dieser Meta-Analyse davon ausgehen, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem C344T-Polymorphismus des CYP11B2-Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

5.2 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T174M-Polymorphismus des AGT-Gens und der essentiellen Hypertonie

Wie oben schon erwähnt, spielt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation. Ein wichtiges Gen dieses Systems ist das AGT-Gen, das für die Synthese von Angiotensinogen in der Leber kodiert. Das AGT-Gen befindet sich auf 1q42-43, besteht aus 5 Exons und 4 Introns und erstreckt sich über 13 kb (Kolovou 2015). Hypertensive Patienten haben eine höhere AGT-Plasmakonzentration und einen positiven Zusammenhang zwischen der AGT-Plasmakonzentration und hypertensiven Blutdruckwerten wurde in mehreren physiologischen (Gould 1971; Walker 1979) und pharmakologischen (Gardes 1982; Menard 1991) Studien festgestellt.

Der AGT T174M-Polymorphismus, auch C3889T oder rs4762 genannt, ist ein exonischer SNP des AGT-Gens. An der Nukleotidposition 521 im Exon 2 wird Cytosin durch Thymin ersetzt, was eine Aminosäuresubstitution von Threonin durch Methionin am Kodon 174 verursacht (Wei Gu 2012). Es wurde berichtet, dass dieser Polymorphismus mit hohen AGT-Plasmawerten assoziiert ist, was das Risiko, eine essentielle Hypertonie zu entwickeln, erhöht (Jeunemaître 1992).

Im Gegensatz zu anderen Polymorphismen des AGT-Gens, wie zum Beispiel A6G, A20C und G217A, wurde der Einfluss des genetischen Polymorphismus T174M auf den Blutdruck bis jetzt nur unzureichend untersucht. Es wird vermutet, dass der Polymorphismus T174M zu einer abnormalen Funktion des AGT-Proteins führt (Pereira 2008). Bautista 2008 berichtet allerdings, dass der T174M-Polymorphismus sich nicht auf den funktionellen Regionen des Gens befindet und dass es deshalb nicht zu einer essentiellen Hypertonie beiträgt.

Global betrachtet ist die wissenschaftliche Literatur bisher zu keinem Konsens gekommen, was den Zusammenhang zwischen dem AGT T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie angeht.

In unsere Metaanalyse zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem T174M-Polymorphismus des AGT-Gens und der essentiellen Hypertonie. Einen negativen Zusammenhang wurde im dominanten und im rezessiven Modell festgestellt, allerdings ohne statistische Signifikanz. Nach unseren Ergebnissen kann also der alleinige T174M-Polymorphismus nicht mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant assoziiert werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen überein. Die Ergebnisse von Kolovou 2015 und Charita 2012 sprechen in der Tat gegen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen T174M und der essentiellen Hypertonie. Wei Gu 2012 konnte in seiner Studie in der chinesischen Bevölkerung ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie feststellen. Darüber hinaus hat auch Liao 2014 eine Meta-Analyse zum gleichen Zweck durchgeführt und konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie erkennen.

Allerdings kommt Pereira 2008 in seiner Meta-Analyse zu einer anderen Schlussfolgerung und berichtet über einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie. Da ein Hinweis auf einen Publikationsbias vorlag, ist das Ergebnis von Pereira 2008 mit Vorsicht zu betrachten.

Je nach Ethnizität zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse in der Subgruppenanalyse. Nur im rezessiven Modell der asiatischen Subgruppenanalyse wurde einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen den Polymorphismus T174M des AGT Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt. Im dominanten Modell der asiatischen Subgruppenanalyse und im dominanten und rezessiven Modell der kaukasischen Subgruppenanalyse konnte keine statistisch signifikante Assoziation identifiziert werden. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse von Liao 2014, wo in den europäischen und in den asiatischen Subgruppen auch keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem T174M Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie festgestellt wurde.

Mehrere Gründe können unsere Ergebnisse und das Fehlen einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen dem T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie erklären. Wie oben schon erwähnt, wurde jetzt keine klare funktionelle Beziehung zwischen dem T174M-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie identifiziert. Es sollte dazu nicht vergessen werden, dass die essentielle Hypertonie eine komplexe polygene Krankheit ist. Ein einzelner Polymorphismus oder ein einzelnes Gen wird wahrscheinlich nur schwache Auswirkungen auf dem Blutdruck des Individuums haben, da komplexe Merkmale vermutlich aus mehreren interagierenden Polymorphismen oder Genen entstehen (Wei Gu 2012). Eine Studie von Hegele 1994 zeigte, dass der alleinige Polymorphismus AGT T174M bei den männlichen Probanden in der Tat nur für 3,1% der gesamten systolischen Blutdruckvariation verantwortlich war. Bis zu 44 unterschiedliche Polymorphismen des AGT-Gens konnten identifiziert werden (Nakajima 2002).

Der AGT-T174M-Polymorphismus steht dazu in einem starken „linkage disequilibrium“ mit dem M235T-Polymorphismus desselben Gens und der Haplotyp 174T/235T des AGT-Gens konnte in mehreren Studien mit der essentiellen Hypertonie assoziiert werden (Purkait 2017, Yuan 2009). Dies gilt auch für anderen Haplotyp-Kombinationen, die den T174M-Polymorphismus einbeziehen. Nejatizadeh 2008 berichtet, dass Individuen mit unter anderem der -6A/174T, 174T/235T oder -6A/174T/235T Haplotyp-Kombination ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck haben. Es ist daher notwendig, die Wirkung des T174M-Polymorphismus auf die essentielle Hypertonie im Zusammenhang mit anderen relevanten Polymorphismen des AGT-Gens oder anderer Gene zu betrachten.

Die essentielle Hypertonie ist eine anerkannte multifaktorielle Erkrankung. Neben dem genetischen Hintergrund können auch Umweltfaktoren und individuelle biologische Merkmale das Auftreten und die Entwicklung der ET beeinflussen. Diese schließen Salz- und Alkoholkonsum, Rauchen, Ethnizität, Alter und BMI ein und könnten die Penetranz genetischer Variationen beeinflussen.

Einschränkungen dieser Meta-Analyse sind zu erwähnen. Eine Heterogenität der Studien war leider in manchen genetischen Modellen festzustellen. Ob die Probanden und Kontrollen in allen Studien gematched worden sind und, falls ja, nach welchen Kriterien, konnte aufgrund mangelnder klinischer Information nicht genau bestimmt werden. Unsere Meta-Analyse ist nicht repräsentativ für alle Ethnizitäten. Dazu ist auch die Anzahl der in die Meta-Analyse einbezogenen Studien ziemlich klein. Aus diesem Grund kann die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse in Frage gestellt werden. Aufgrund unvollständiger Datenpublikation oder Publikationseinschränkungen konnten einigen relevanten Studien nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Das Alter der Probanden, dessen Auswirkung auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie und eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse konnten aufgrund ungenügender individueller Daten nicht weitergehend untersucht werden. Darüberhinaus wurde der Effekt von genetischen und umweltbedingten Interaktionen in dieser Meta-Analyse nicht untersucht.

Trotz dieser Einschränkungen kann man aus dieser Meta-Analyse schließen, dass der Polymorphismus T174M des Angiotensinogen-Gens nicht mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant zu assoziieren ist.

5.3 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie

Diese Meta-Analyse ist durchgeführt worden, um den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen. Insgesamt sind 7110 Fälle und 5282 Kontrollen aus 9 unterschiedlichen Studien einbezogen worden. Die Meta-Analyse umfasste 4 asiatische Studien, 3 amerikanischen Studie, 1 europäische Studie und 1 australische Studie. Laut unseren Ergebnissen besteht im dominanten Modell ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Im rezessiven Modell konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem T8590C Polymorphismus des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie festgestellt werden.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen überein. Huang 2020 untersuchte eine ethnisch gemischte Bevölkerung und berichtete über einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem T8590C-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell. Auch Yang 2013 stellte eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem C Allel und dem CC Genotyp und der essentiellen Hypertonie in einer männlichen chinesischen Bevölkerung fest. Zhang 2013 wies ebenfalls über eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie in einer ethnisch gemischten Population hin. Yan 2013 berichtete allerdings über abweichende Ergebnisse, indem es im dominanten Modell keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus CYP4A11 des T8590C-Gens in einer gemischten Bevölkerung nachgewiesen werden konnte. Im rezessiven Modell stellte jedoch Yan 2013 ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang fest. Diese Abweichung von unseren Ergebnissen lässt sich teilweise dadurch erklären, dass die Einschlusskriterien von Yan 2013 anders definiert worden sind. Studien mit Patienten mit Komorbiditäten wurden von Yan 2013 miteinbezogen, sodass Yan 2013 in seiner Analyse auch Diabetiker und Postmyokardinfarktpatienten involvierte. Im Großen und Ganzen sind unsere Resultate konsistent mit den Ergebnissen anderer zum gleichen Zweck durchgeführter Meta-Analysen.

In unserer Subgruppenanalyse ließ sich in der kaukasischen Gruppe sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell eine positive Assoziation zwischen dem T8590C-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie feststellen. Das Ergebnis war allerdings nur im rezessiven Modell der kaukasischen Gruppe statistisch signifikant. Dies stimmt mit den Subgruppenanalysen anderer Meta-Analysen überein. Sowohl Huang 2020 als auch Yuan 2013 berichteten in ihrer Analyse der kaukasischen Gruppen über einen positiven Zusammenhang zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie. Was die asiatische Subgruppenanalyse angeht, sind unsere Ergebnisse unklar. Während wir im dominanten Modell eine positive Assoziation feststellten, ließ sich im rezessiven

Modell eine negative Assoziation nachweisen. Da allerdings beide Resultate nicht statistisch signifikant sind, sind sie mit Vorsicht zu betrachten. Anderen Meta-Analysen könnten in der Analyse asiatischer Subgruppen größtenteils keinen Zusammenhang zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie (Huang 2020, Yan 2013) feststellen. Nur Yang 2013 stellte eine statistisch positive Assoziation fest. Man kann daraus schließen, dass die Assoziation zwischen dem T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und der essentiellen Hypertonie stark vom Faktor Ethnie beeinflusst wird. Die Expressivität des T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens und seine Rolle in der Erwerbung der essentiellen arteriellen Hypertonie scheinen in der kaukasischen Bevölkerung stärker zu sein als in der asiatischen Bevölkerung.

Wie oben schon erwähnt, übt das CYP4A11-Enzym hauptsächlich seine Wirkung aus, indem es die Umwandlung der Arachidonsäure in 20-Hydroxytetradecansäure (20-HETE) katalysiert. 20-HETE spielt eine komplexe Rolle in der Blutdruckregulation (Laffer 2008, Albert 2004). In den Nierentubuli hemmt 20-HETE die Natriumrückresorption, fördert die Natriurese und unterstützt somit antihypertensive Mechanismen. Gleichzeitig kann 20-HETE in den Gefäßen prohypertensiv wirken, indem sie die Sensibilität der vaskulären glatten Muskelzellen für konstriktorische Stimuli und den myogenen Tonus erhöht. 20-HETE wirkt auch auf das Endothel, bewirkt eine endotheliale Dysfunktion und unterstützt endothelaktivierende Mechanismen. Darüber hinaus kann 20-HETE auch die Produktion des endothelialen Angiotensin-konvertierenden Enzyms stimulieren, welches durch Aktivierung des RAAS prohypertensiv wirkt (Wu 2014). 20-HETE kann also den Blutdruck ambivalent beeinflussen. Es ist in der wissenschaftlichen Literatur noch unklar, ob der vasokonstriktorische oder der natriuretische Effekt vorherrscht (Yan 2013).

Der T8590C single Einzelnukleotid-Polymorphismus äußert sich durch einen Nukleotidaustausch von Thymin zu Cytosin am Nukleotid 8590 des Exons 11, was eine Aminosäuresubstitution von Phenylalanin zu Serin an der Position 434 bewirkt. Diese Änderung beeinflusst die Oxidation von Arachidonsäure zu 20-HETE (Waldman 2016), indem es die katalytische Aktivität des Enzyms funktionell reduziert (Gainer 2005). Es ist auch zu erwähnen, dass sich der T8590C-Polymorphismus des CYP4A11-Gens auf die essentielle Hypertonie geschlechtsspezifisch auswirkt. Experimentelle Modelle deuten darauf hin, dass Enzyme, die an der 20-HETE-Biosynthese und dem Metabolismus beteiligt sind, bei Männern und Frauen unterschiedlich sein können (Waxman 1995, Muller 2007). Außerdem können Sexualhormone, insbesondere Testosteron, die Expression und Aktivität von CYP4A11 modulieren und zu höheren Blutdruckwerten beitragen (Huang 2020). Aufgrund des Mangels an individuellen Patientendaten konnte in dieser Meta-Analyse keine geschlechtsstratifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt werden, um den Einfluss des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen dem T8590C-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie genauer zu untersuchen.

Diese Meta-Analyse ist leider nicht ohne Einschränkungen. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien, die unseren Einschlusskriterien entsprachen, konnten nur 9 Studien in die quantitative Analyse einbezogen werden. Wegen dieser geringen Anzahl ist auch die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse gering. Hinzu kommt, dass einige unserer Resultate statistisch nicht signifikant waren, ohne dass ein Grund dafür gefunden werden konnte. Darüber hinaus bestand in mehreren genetischen Modellen ein Hinweis auf Heterogenität. Unterschiede bezüglich der Ethnizität, der Selektion von Kontrollen sowie des Lifestyles und des Alters der Probanden sind hier vermutlich als Ursache zu identifizieren. Aufgrund zu weniger individueller Patientendaten und wegen der begrenzten Studienzahl erfolgte keine weitere Subgruppenanalyse und Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und anderer Lifestyle-Faktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum. Schließlich sollte man auch nicht vergessen, dass die arterielle Hypertonie eine komplexe Erkrankung ist, an deren Entwicklung mehrere Gene sowie Umweltfaktoren beteiligt sind. Der Effekt von genetischen und umweltbedingten Interaktionen wurde in dieser Meta-Analyse nicht untersucht.

Trotz dieser Einschränkungen kann man aus dieser Meta-Analyse schließen, dass der Polymorphismus T8590C des CYP4A11-Gens im dominanten Modell mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant positiv zu assoziieren ist und dass in der kaukasischen Bevölkerung das C Allel das Risiko erhöhen kann, eine essentielle Hypertonie zu entwickeln.

5.4 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie

Diese Meta-Analyse ist durchgeführt worden, um den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen. Insgesamt sind 24174 Fälle und 26089 Kontrollen aus 55 unterschiedlichen Studien einbezogen worden. Die Meta-Analyse umfasste 39 asiatische Studien, 2 amerikanische Studien, 11 europäische Studien, 2 australische Studien und 1 nordafrikanische Studie. Wir haben herausgefunden, dass weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie besteht. Nach unseren Ergebnissen ist der Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens nicht mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant zu assoziieren.

Unsere Resultate stimmen mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen überein. Liu 2010 konnte in seiner Meta-Analyse, die er auf der Analyse kaukasischer und asiatischer Studien basierte, ebenfalls keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des ADD1-Gens und der essentiellen Hypertonie feststellen. Ranu 2010 führte eine Meta-Analyse anhand von kaukasischen und asiatischen Studien durch und berichtete ebenso über eine fehlende statistisch signifikante

Assoziation zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie.

Die Ergebnisse unserer Subgruppenanalyse ist auch konsistent mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen. Liao 2015 stellte in der Tat auch fest, dass in der kaukasischen Subgruppe keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie besteht und dass das T-Allel in der asiatischen Subgruppe nur im rezessiven Modell mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant positiv zu assoziieren ist. Liu 2011 und Li 2012 beschäftigten sich ausschließlich mit asiatischen Studien und stellten in deren Meta-Analysen ebenfalls fest, dass der Gly460Trp-Polymorphismus des ADD1-Gens in der asiatischen Bevölkerung nur im rezessiven Modell mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant positiv zu assoziieren ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Liu 2010 und Ramu 2010 weichen allerdings von diesen Schlussfolgerungen leicht ab. Diese beiden Meta-Analysen kommen nämlich zu dem Ergebnis, dass sowohl in der kaukasischen als auch in der asiatischen Subgruppe in allen genetischen Modellen keinen Zusammenhang zwischen dem Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens und der essentiellen Hypertonie besteht. Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse und unserer Subgruppenanalyse sind somit konsistent mit den Ergebnissen mehrerer publizierter Meta-Analysen.

Der Gly460Trp Polymorphismus bewirkt den Austausch von Guanin zu Thymin am Nukleotid 614 am Exon 10 des Chromosoms 4p16 und führt zu einer Aminosäuresubstitution von Glycin zu Tryptophan an der Aminosäureposition 460 (Liu 2010). Das 460Trp-Allel des Alpha-Adducin-Gens wurde zwar in vielen früheren Studien mit der Entwicklung einer salzempfindlichen Form der essentiellen Hypertonie assoziiert (Cusi 1997). Dies wurde teilweise dadurch erklärt, dass der Gly460Trp-Polymorphismus des ADD1-Gens die Oberflächenexpression und die Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase tubulärer Epithelzellen moduliert und die renale tubuläre Na⁺-Absorption erhöht (Manunta 1998, Mische 1987, Bianchi 1994).

Allerdings ist nach unserer Meta-Analyse der Gly460Trp Polymorphismus nicht direkt mit der essentiellen Hypertonie zu assoziieren. Man kann vermuten, dass die Auswirkung des 460Trp-Allels sich auf den renalen Natriumtransport und die renale Natriumrückresorption beschränkt und alleine genommen nicht direkt zur Entwicklung einer essentiellen Hypertonie beiträgt. Der Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Gly460Trp des ADD1-Gens und der genetischen Veranlagung zur Salzempfindlichkeit wurde nämlich untersucht und dabei wurde festgestellt, dass das 460Trp-Allel die reine Salzempfindlichkeit des Organismus und deren Auswirkung auf den Blutdruck nicht signifikant beeinflusst (Wang 2010). Andere Faktoren, wie der tägliche Salzkonsum, sind auch in Betracht zu ziehen. Yamagishi 2004 wies in der Tat darauf hin, dass der Gly460Trp-Polymorphismus des Alpha-Adducin-Gens bei Männern mit einem bedeutenderem Natriumkonsum mit einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks zu assoziieren ist.

Darüber hinaus ist es wichtig zu betonen, dass es sich bei der essentiellen Hypertonie um eine komplexe polygene Erkrankung handelt. Sowohl Umweltfaktoren als auch die familiäre Prädisposition, individuelle biologische Unterschiede, Alter, BMI, Lebensgewohnheiten (vor allem Salzkonsum, Rauchen und Alkoholkonsum) spielen eine wichtige Rolle in der Penetranz genetischer Varianten. Ein einzelner Polymorphismus oder ein einzelnes Gen hat wahrscheinlich nur schwache Auswirkungen auf den Phänotyp des Individuums, da mehrere Gene und genetische Interaktionen in die Regulation des Blutdrucks involviert sind. Dazu zeigte eine Familienstudie von Van Rijn 2007, dass der Gly460Trp-Polymorphismus von ADD1 nur einen sehr kleinen Teil der Heritabilität der Blutdruckmerkmale erklären kann (etwa 0,2% der SBP-Varianz; 0,1% der DBP-Varianz; 0,3% der Varianz des Pulsdrucks). Daher ist es notwendig, die Wirkung des Gly460Trp-Polymorphismus in Kombination mit anderen verwandten Polymorphismen desselben Gens oder anderer Gene wie ADD2, ADD3 und dem Gen für das Angiotensin-konvertierende Enzym zu untersuchen.

Einige Einschränkungen dieser Meta-Analyse sind zu erwähnen. Einige unserer Resultate waren statistisch nicht signifikant, ohne erklärenden Grund. Außerdem bestand in mehreren genetischen Modellen ein Hinweis auf Heterogenität. Unterschiede bezüglich der Ethnizität, der Selektion von Kontrollen, des Lifestyles und des Alters der Probanden könnten hier vermutlich als Ursache identifiziert werden. Aufgrund fehlender individueller Patientendaten erfolgte keine weitere Subgruppenanalyse und keine Stratifizierung nach diesen Parametern. Ob die Probanden und Kontrollen in allen Studien gematched worden sind und, falls ja, nach welchen Kriterien dies erfolgte, konnte wegen fehlender klinischer Information nicht genau nachvollzogen werden. Unsere Meta-Analyse ist außerdem nicht repräsentativ bezüglich aller Ethnizitäten, da nicht genügend afrikanische, südamerikanische und arabische Studien durchgeführt worden sind. Schließlich sollte man nicht vergessen, dass die arterielle Hypertonie eine komplexe Erkrankung ist, an deren Entwicklung mehrere Gene sowie Umweltfaktoren beteiligt sind. Der Effekt von genetischer und umweltbedingter Interaktionen wurde in dieser Meta-Analyse nicht untersucht.

Trotz dieser Einschränkungen kann man aus dieser Meta-Analyse schließen, dass der Polymorphismus Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens nicht mit der essentiellen Hypertonie signifikant zu assoziieren ist.

5.5 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie

Diese Meta-Analyse ist durchgeführt worden, um den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen. Insgesamt sind 879 Fälle und 852 Kontrollen aus 4 unterschiedlichen Studien einbezogen worden. Die Meta-Analyse umfasste 1 asiatische Studie, 1 europäische Studie und 2 australischen Studien. Wir haben herausgefunden, dass im

dominanten Modell einen statistisch nicht signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie besteht. Im rezessiven Modell zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie. Nach unseren Ergebnissen ist der A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens weder im dominanten noch im rezessiven Modell mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant zu assoziieren.

Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse stimmen mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen überein. Wu Y1 2014 konnte in der Tat auch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie in einer asiatischen und einer kaukasischen Bevölkerung feststellen. Dies betrifft sowohl das dominante als auch das rezessive Modell. Yang B 2014 untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen und schwangerschaftsassozierten Hypertonie in einer gemischten Bevölkerung und berichtete ebenfalls, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem A1298C-Polymorphismus des MTHFR-Gens und der essentiellen und schwangerschaftsassozierten Hypertonie besteht.

Wegen einer zu geringen Studienanzahl konnte leider keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Es wäre deshalb empfehlenswert, mehr Studien durchzuführen, um den Einfluss der Ethnizität auf die Assoziation zwischen dem Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens und der essentiellen Hypertonie untersuchen zu können.

Mehrere Gründe können unsere Ergebnisse und das Fehlen einer Assoziation zwischen dem A1298C-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie erklären.

Wie oben schon erwähnt, kodiert das MTHFR-Gen für die Methylentetrahydrofolat-Reduktase, ein Enzym, das im menschlichen Organismus indirekt zur Remethylierung des schädlichen Homocysteins zu Methionin teilnimmt und somit zur Senkung der Homocystein-Konzentration im Plasma beiträgt. Es wurde berichtet, dass eine erhöhte Homocystein-Plasmakonzentration die Funktion der vaskulären Endothelzellen und der glatten Muskelzellen beeinträchtigt und zum Auftreten endothelialer Dysfunktionen beiträgt (Rodrigo 2013). Eine erhöhte Homocysteinämie hemmt in der Tat die Stickstoffmonoxid abhängige Vasodilatation, erhöht den oxidativen Stress, stimuliert die Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen und verändert die elastischen Eigenschaften der Gefäße (Rodrigo 2013). Somit kann eine erhöhte Homocysteinämie zur Entwicklung einer essentiellen Hypertonie beitragen.

Es wurde beschrieben, dass die A1298C-Mutation zu einer verminderten MTHFR-Aktivität führt. Dies ist bei den Homozygoten stärker ausgeprägt als bei den Heterozygoten. Allerdings zeigt sich bei den Homozygoten und bei den Heterozygoten weder eine erhöhte Homocystein-Plasmakonzentration noch eine erniedrigte Plasma-Folatkonzentration (Van der Put 1998). Der Polymorphismus A1298C bewirkt

keine erhöhte Homocysteinämie und ist alleine genommen nicht mit der essentiellen Hypertonie zu assoziieren (Wu 2014).

Der andere berühmte Polymorphismus C677T des MTHFR-Gens scheint bezüglich der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie mit dem A1298C-Polymorphismus zu interagieren. Im Vergleich zur Heterozygotie für die C677T- oder A1298C-Mutationen ist die kombinierte Heterozygotie für die A1298C- und C677T-Mutationen mit einer reduzierten MTHFR-spezifischen Aktivität, einer höheren Homocysteinämie und einer niedrigeren Plasma-Folatkonzentration zu assoziieren (Van der Put 1998). Der Polymorphismus A1298C kann dann erst in Kombination mit dem C677T-Polymorphismus zur Entwicklung der essentiellen Hypertonie relevant beitragen.

Diese Meta-Analyse ist leider nicht ohne Einschränkungen. Wegen einer sehr begrenzten Studienanzahl, die unseren Einflusskriterien entsprachen, konnten nur 4 Studien in die quantitative Analyse einbezogen werden. Die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse ist aus diesem Grund ziemlich gering. Es wäre daher empfehlenswert, mehr Studien durchzuführen beziehungsweise zu veröffentlichen, die den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A1298C und der essentiellen Hypertonie untersuchen. Hinzu kommt, dass die Mehrheit unserer Resultate statistisch nicht signifikant war, ohne dass ein Grund dafür gefunden werden konnte. Darüber hinaus bestand in mehreren genetischen Modellen ein Hinweis auf Heterogenität. Unterschiede bezüglich der Ethnizität, der Selektion von Kontrollen, des Lifestyle sowie des Alters der Probanden sind hier vermutlich als Ursache zu identifizieren. Aufgrund fehlender individueller Patientendaten und wegen der begrenzten Studienzahl erfolgte keine weitere Subgruppenanalyse und Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und anderer Lifestyle-Faktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum. Schließlich sollte man nicht vergessen, dass die arterielle Hypertonie eine komplexe Erkrankung ist, an deren Entwicklung mehrere Gene sowie Umweltfaktoren beteiligt sind. Der Effekt von genetischen und umweltbedingten Interaktionen wurde in dieser Meta-Analyse nicht untersucht.

Trotz dieser Einschränkungen kann man aus dieser Meta-Analyse schließen, dass der alleinige Polymorphismus A1298C des MTHFR-Gens im dominanten und im rezessiven Modell nicht mit der essentiellen Hypertonie zu assoziieren ist.

5.6 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie

Wir haben diese Meta-Analyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens und der essentiellen Hypertonie zu untersuchen.

Insgesamt sind 3231 Fälle und 3699 Kontrollen aus 15 unterschiedlichen Studien in die Analyse einbezogen worden. Wir haben herausgefunden, dass es sowohl im dominanten Modell als auch im rezessiven Modell der Polymorphismus Pro12Ala des PPAR-Gens einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala Polymorphismus des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie gibt.

Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen mehrerer anderer Meta-Analysen. In der Meta-Analyse von Gaojun Cai 2017 konnte in der Tat auch festgestellt werden, dass der PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus mit einem statistisch signifikanten reduzierten Risiko, eine essentielle Hypertonie zu entwickeln, zu assoziieren ist. Wang 2012 kam in seiner Meta-Analyse zu derselben Schlussfolgerung. Das Ala Allel konnte in seiner Studie statistisch signifikant mit einer Risikoreduktion, eine essentielle Hypertonie zu entwickeln, assoziiert werden. Lu 2008 konnte ebenfalls feststellen, dass im dominanten Modell das Ala Allel mit einer geringeren Prävalenz der essentiellen Hypertonie zu assoziieren ist.

Unsere Subgruppenanalyse konnte nur für die asiatische Subgruppe durchgeführt werden. In dieser konnten wir auch einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus und der essentiellen Hypertonie feststellen. Dies betrifft sowohl das dominante als auch das rezessive Modell. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der Subgruppenanalysen von Gaojun Cai 2017 und Wang 2012. In diesen Studien konnte in der Tat jeweils in den asiatischen Subgruppen ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang dargestellt werden. Wegen einer zu geringen Studienanzahl konnten in unserer Studie leider keine europäischen, afrikanischen, südamerikanischen oder arabischen Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse ist also dadurch limitiert. Es wäre aus diesem Grund sinnvoll, weitere europäische, afrikanische und südamerikanische Studien durchzuführen, um einen globaleren Einblick zu gewinnen.

Es wurde berichtet, dass bei hypertensiven Patienten verminderten PPARgamma-Werte in vivo und in vitro gemessen wurden (Li 2016). Der Mechanismus, mit dem PPARgamma den Blutdruck senkt, ist noch unklar. Klinische und experimentelle Studien haben darauf hingewiesen, dass die Aktivierung von PPARgamma die Entwicklung einer Angiotensin II-induzierten Hypertonie abschwächen kann (Yu 2015). Zu vermuten, ist ein Antagonismus des Renin-Angiotensin-Systems, eine Hemmung der Proliferation von endothelialen Zellen und eine Verbesserung der Endothelfunktion (Usada 2014), die zu einer Blutdrucksenkung beiträgt.

Es sollte außerdem nicht vergessen werden, dass die essentielle Hypertonie eine komplexe polygene Krankheit ist. Die Auswirkung eines einzelnen Polymorphismus oder Gens für die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie muss daher im Zusammenhang mit anderen Faktoren betrachtet werden. Dies gilt auch für die Wirkung des PPAR Gamma Pro12Ala-Polymorphismus. Neben dem genetischen Hintergrund können auch Umweltfaktoren und individuelle biologische Merkmale das Auftreten und die

Entwicklung der essentiellen Hypertonie beeinflussen. Diese schließen Salz- und Alkoholkonsum, Rauchen, Ethnizität, Alter sowie BMI ein und können die Penetranz genetischer Variationen beeinflussen.

Einschränkungen dieser Meta-Analyse sind zu erwähnen. Insbesondere für die statistische Analyse des rezessiven Modells sind mehrere Studien durch das StatsDirect Programm ausgeschlossen worden. Diese sind Horiki 2004, Zhang 2005, Pan 2007, Dong 2012 und Dong 2009. Dies erfolgte, da die allelische Verteilung AlaAla 0 betrug. Die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse ist dadurch abgeschwächt. Im dominanten Modell war häufig eine Heterogenität der Studien festzustellen. Aufgrund mangelnder klinischer Information konnte nicht genau geklärt werden, ob die Probanden und Kontrollen in allen Studien gematched worden sind, und falls ja, nach welchen Kriterien dies erfolgte. Wie oben schon erwähnt, ist unsere Meta-Analyse nicht aussagekräftig bezüglich aller Ethnizitäten. Schließlich wurde auch der Effekt der Interaktion von genetischen und umweltbedingten Faktoren in dieser Meta-Analyse nicht untersucht. Es wäre deshalb interessant, weitere Studien zur Erforschung von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen durchzuführen.

Trotz dieser Limitationen kann man aus dieser Meta-Analyse schließen, dass der Pro12Ala-Polymorphismus des PPAR Gamma-Gens mit der essentiellen Hypertonie statistisch signifikant negativ zu assoziieren ist.

5.7 Ausblick

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der essentiellen Hypertonie und den Polymorphismen C344T des CYP11B2-Gens, T174M des AGT-Gens, Gly460Trp des Alpha-Adducin-Gens, A1298C des MTHFR-Gens. Eine statistisch signifikante positive Assoziation im dominanten Modell konnte zwischen dem Polymorphismus T8590C des CYP4A11 Gens und der essentiellen Hypertonie nachgewiesen werden. Eine statistisch signifikante negative Assoziation zwischen dem Polymorphismus Pro12Ala des PPAR gamma Gens und der essentiellen Hypertonie wurde festgestellt.

Die oben genannten Ergebnisse sind allerdings nicht repräsentativ für alle Ethnizitäten. Die Mehrheit der einbezogenen Studien involvierten in der Tat Probanden asiatischer Herkunft. Während Studien mit Probanden kaukasischer Herkunft in einem vertretbaren Maß vorhanden waren, konnten fast keine arabischen, afrikanischen oder südamerikanischen Studien einbezogen werden, was die jeweiligen Subgruppenanalysen mit Stratifizierung nach Ethnizität einschränkte. Es wäre in die Zukunft wichtig, mehr Studien mit Probanden afrikanischer, arabischer und südamerikanischer Herkunft zur Verfügung zu stellen.

Das Alter der Probanden, dessen Auswirkung auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie und eine alterstratifizierte Subgruppenanalyse konnte wegen unzureichend vorliegender individueller Daten nicht tiefer analysiert werden.

Eine Heterogenität der Studien war leider in den meisten genetischen Modellen festzustellen. Ob die Probanden und Kontrollen in allen Studien gematched worden sind und, falls ja, nach welchen Kriterien dies erfolgte, konnte wegen fehlender klinischer Information nicht genau bestimmt werden. Für die Zukunft wäre es wichtig, auf mehr Transparenz bezüglich der interindividuellen Unterschiede der Probanden zu achten.

Die Anzahl der in die Meta-Analysen einbezogenen Studien ist unterschiedlich. Unsere Ergebnisse haben deshalb nicht in jeder der Analysen die gleiche statistische Aussagekraft. Für die Zukunft wäre es wichtig, diese Diskrepanz zu reduzieren, indem man die wissenschaftliche Recherche eher auf noch nicht und nur wenig untersuchte Polymorphismen konzentriert.

Wegen inkompletter Datenpublikation oder Publikationseinschränkungen konnten einige relevanten Studien nicht in den Meta-Analysen eingeschlossen werden. Ein confounding bias ist von daher nicht auszuschließen.

Es sollte darüber hinaus nicht vergessen werden, dass die essentielle Hypertonie eine komplexe polygene Krankheit ist. Die Auswirkung eines einzelnen Polymorphismus oder Gens muss im Zusammenhang mit anderen Faktoren betrachtet werden, ebenso wie andere Polymorphismen des gleichen Gens

oder anderer Gene. Neben den genetischen Hintergrund spielen auch Umweltfaktoren und individuelle biologische Merkmale eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der essentiellen Hypertonie.

Der Effekt von Interaktionen zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren ist in dieser Meta-Analyse nicht untersucht worden. Weitere Studien zur Erforschung von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen wären willkommen.

Wir sind noch weit entfernt von der Identifizierung eines Genotyps, der zur essentiellen Hypertonie prädisponiert, mit dem Ziel durch ein frühzeitiges prophylaktisches Handeln die weltweite Mortalität zu senken. Dafür bräuchten wir eine größere Anzahl an Studien, die nach einem gleichen Muster durchgeführt werden, die eine höhere Transparenz bezüglich der interindividuellen Probandenunterschiede aufweisen und die einen größeren ethnischen und geographischen Umfang zeigen.

Wenn das erreicht wird, könnte man das Projekt auf anderen Erkrankungen ausweiten, die einen maßgeblichen Anteil an der weltweiten Mortalität haben, wie zum Beispiel chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Infektionen der tiefen Atemwege, Komplikationen bei Neugeborenen, Bronchialkarzinome, Demenz, Diabetes sowie nephrologische Erkrankungen, um nur einige zu nennen.

Literaturverzeichnis

Alam S, Liyou N, Davis D, Tresillian M, Johnson AG (2000). The 460Trp polymorphism of the human α -adducin gene is not associated with isolated systolic hypertension in elderly Australian Caucasians. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14:199–203.

Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES (2000). The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2000; 26(1):76-80.

Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Assche T, Cunnington C, Pillai R, Ratnatunga C, Tousoulis D, Stefanadis C, Refsum H, Channon KM (2009). MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119(18):2507-2515.

Arshad Muhammad Iqbal, Jamal SF (2020). Essential Hypertension. *StatsPearls*, July 10, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>

Azhar S (2010). Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiology* 2010; 6(5):657-691.

Barbalić M, Skarić-Jurić T, Cambien F, Barbaux S, Poirier O, Turek S, Vrhovski-Hebrang D, Cubrilo-Turek M, Rudan I, Rudan P, Narancić NS (2006). Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *American Journal of Hypertension* 2006; 19(8):837-842.

Barbieri M, Bonafè M, Rizzo MR, Ragno E, Olivieri F, Marchegiani F, Franceschi C, Paolisso G (2004). Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ -2 with longevity. *Experimental Gerontology* 2004; 39(7):1095-1100.

Barlassina C, Norton GR, Samani NJ, Woodwiss AJ, Candy GC, Radevski I, Citterio L, Bianchi G, Cusi D (2000). Alpha-adducin polymorphism in hypertensives of South African ancestry. *American Journal of Hypertension* 2000; 13:719-723.

Barr M, Wilkinson DM, Holloway CD, Miller S, McKenzie SM, Kazi S, Fraser R, Connell JMC, Davies E (2005). Functional effects of mutations in the 11 β -hydroxylase (CYP11B1) gene. *Endocrine Abstracts* 2005; 9:OC31.

Bassett MH, Zhang Y, Clyne C, White PC, Rainey WE (2002). Differential regulation of aldosterone synthase and 11 β -hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1. *Journal of Molecular Endocrinology* 2002; 28(2):125-135.

Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G (2008). Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertension Research* 2008; 31(3):401-408.

Bener A, Darwish S, Al-Hamaq AO, Mohammad RM, Mohammad TY (2013). Association of PPAR γ 2 gene variant Pro12Ala polymorphism with hypertension and obesity in the aboriginal Qatari population known for being consanguineous. *The Application of Clinical Genetics*; 6:103-111.

Benkirane K, Viel EC, Amiri F, Schiffrin EL (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates angiotensin II-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in blood vessels in vivo. *Hypertension* 2006; 47:102-108.

Berger J, Moller DE (2002). The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine* 2002; 53:409-435.

Bian SH, Geng Q, Yu MY, Zhang Y, Xie YT (2007). Relationship between a-adducin gene polymorphism and essential hypertension. *Journal of Clinical Cardiology* 2007; 23: 897–900.

Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber BR, Garcia R, Leoni P, Torielli L, Cusi D, Ferrandi M (1994). Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994 26; 91(9):3999-4003.

Brand E, Chatelain N, Mulatero P, Féry I, Curnow K, Jeunemaitre X, Corvol P, Pascoe L, Soubrier F (1998). Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension* 1998; 32(2):198-204.

Brem AS (2009). The Janus effect: two faces of aldosterone. *Kidney International* 2009; 75(2):137-139.

Butt H, Hasnain SS (2016). The C1431T polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) is associated with low risk of diabetes in a Pakistani cohort. *BMC Diabetology & Metabolic Syndrome* 2016; 8(67).

Cai G, Zhang B, Weng W, Shi G, Xue S, Song Y, Ma C (2014). E-selectin gene polymorphisms and essential hypertension in Asian population: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e102058.

Carretero OA, Oparil S (2000). Essential hypertension Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101(3):329-335.

Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, Rynkiewicz A, Limon J, Caffi S, Guglielmi F, Martini B, Basso G, Winnicki M, Pessina AC, Somers VK (2005). C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *Journal of Hypertension* 2005; 23(11):1991-1996.

Charita BH, Padma G, Sushma P, Deepak P, Padma T (2012). Estimation of risk and interaction of single nucleotide polymorphisms at angiotensinogen locus causing susceptibility to essential hypertension: a case control study. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System JRAAS* 2012; 13(44):461-471.

Chen B, Nie S, Luo S, Zhang W, Xiao C (2011). Association of the human CYP11B2 gene and essential hypertension in southwest Han Chinese population: a haplotype-based case-control study. *Clinical and Experimental Hypertension* 2011; 33(2):106-112.

Chen J, Zhang M, Liu JM, Ma RL, Guo H, Liu Q (2014). Association of PPAR γ gene polymorphism with hypertension in Xinjiang Uygur. *The Journal of Practical Medicine* 2014; 30: 2922–2925.

Chen S, Noguchi S, Izumida T, Tatebe J, Katayama S (1996). A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *Journal of Hypertension* 1996; 14(11):1325-1330.

Cheng X, Xu G (2009). Association between Aldosterone Synthase CYP11B2 Polymorphism and Essential Hypertension in Chinese: A Meta-Analysis. *Kargan Journals, Kidney and Blood Pressure Research* 2009; 32:128–140.

Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L, Bianchi G (1997). Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *The Lancet* 1997 10;349(9062):1353-1357.

Daisuke Usuda, Tsugiyasu Kanda (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World Journal of Cardiology* 2014 26; 6(8):744-754.

Davies E, Holloway CD, Ingram MC, Inglis GC, Friel EC, Morrison C, Anderson NH, Fraser R, Connell JM (1999). Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *AHA Journals Hypertension* 1999; 33(2):703-707.

Demirel Y, Dogan S, Uludag A, Silan C, Atik S, Silan F, Ozdemir O (2011). Combined effect of Factor V Leiden, MTHFR, and angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene mutations in hypertensive adult individuals: a population-based study from Sivas and Canakkale, Turkey. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2011; 15(11):785-791.

Doney ASF, Fischer B, Leese G, Morris AD, Palmer CAN (2004). Cardiovascular risk in type 2 diabetes is associated with variation at the PPARG locus: a Go-DARTS study. *Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biology* 2004; 24(12):2403-2407.

Dong HR, Han FQ, Su LX (2012). The relationship between peroxisome proliferator-activated receptor γ and its coactivated 1a and Mongolian hypertension. *Internal Journal of Laboratory Medicine and Research* 2012; 33: 2698–2700.

Dong HY, Li QR, Wang Q, Luo ZG (2006). Adducin and angiotensin converting enzyme polymorphisms in essential hypertension. Association analysis between genetic polymorphism of ADD1 gene and GNB3 gene and essential hypertension. *South China Journal of Cardiology* 2006; 12:258–261.

Duale Reihe Biochemie. 2. Auflage Thieme 2008, ISBN: 978-3-131-25352-1

essential hypertension. *Clinical Science* 2005; 108(3):231-236.

Ezzati M (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304):957-980.

Fang YJ, Deng HB, Thomas GN, Tzang CH, Li CX, Xu ZL, Yang M, Tomlinson B (2010). Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *Journal of Hypertension* 2010; 28(6):1203-1209.

Fava C, Montagnana M, Almgren P, Rosberg L, Guidi GC, Berglund G, Melander O (2007). Association between adducin-1 G460W variant and blood pressure in Swedes is dependent on interaction with body mass index and gender. *American Journal of Hypertension* 2007; 20(9):981-989.

Fava C, Montagnana M, Almgren P, Rosberg L, Lippi G, Hedblad B, Engström G, Berglund G, Minuz P, Melander O (2008). The V433M variant of the CYP4F2 is associated with ischemic stroke in male Swedes beyond its effect on blood pressure. *Journal of Hypertension* 2008 Aug;52(2):373-380.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group, Lancet Neurology* 2016; 15(9):913-924.

Folate nutritional genetics and risk for hypertension in an elderly population sample. *Journal Nutri-genomics* 2009;2(1):1-8.

Forman BM, Chen J, Evans RM (1997). Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1997; 29; 94(9):4312-4317.

Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R (2017). Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Journal of the American Medical Association* 2017; 317(2):165-182.

Fowdar JY, Lason MV, Szvetko AL, Lea RA, Griffiths LR (2012). Investigation of homocysteine-pathway-related variants in essential hypertension. *International Journal of Hypertension* 2012; 2012:190923.

Freitas SRS, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Bóia MN (2007). Combined analysis of genetic and environmental factors on essential hypertension in a Brazilian rural population in the Amazon region. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2007; 88:447-451.

Fu Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Shindo A, Ohta M, Soma M, Aoi N, Sato M, Ozawa Y, Ma Y (2008). A haplotype of the CYP4A11 gene associated with essential hypertension in Japanese men. *Journal of Hypertension* 2008; 26(3):453-461.

Gainer JV, Bellamine A, Dawson EP, Womble KE, Grant SW, Wang Y, Cupples LA, Guo C-Y, Demissie S, O'Donnell CJ, Brown NJ, Waterman MR, Capdevila JH (2005). Functional variant of CYP4A11 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthase is associated with essential hypertension. *Circulation* 2005; 111(1):63-69.

Gainer JV, Brown NJ, Bachvarova M, Bastien L, Maltais I, Marceau F, Bachvarov DR (2000). Altered frequency of a promoter polymorphism of the kinin B2 receptor gene in hypertensive African-Americans. *American Journal of Hypertension* 2000; 13(12):1268-1273.

Gao L, Wang L, Yun H, Su L, Su X (2010). Association of the PPAR gamma 2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genetic Molecular Research* 2010; 9(3):1312-1320.

Gardes J, Bouhnik J, Clauser E, Corvol P, Menard J (1982). Role of angiotensinogen in blood pressure homeostasis. *AHA Journals Hypertension* 1982; 4:185-189.

Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Youhanna S, Abchee AB, Stewart K, Badro DA (2012). Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk. *Atherosclerosis* 2012; 222:180-186.

- Gong PY, Shen GM, Peng HM, Luo Y, Shen Y, Zhao X (2009). Association of the polymorphisms of sodium transport related genes with essential hypertension. *Europe PMC* 2009; 26(1):91-94.
- Gould AB, Green D (1971). Kinetics of the human renin and human substrate reaction. *Cardiovascular Research* 1971; 5:86-89.
- Gouni-Berthold I, Giannakidou E, Müller-Wieland D, Faust M, Kotzka J, Berthold HK, Krone W (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are not associated with hypertension in diabetes mellitus type 2. *Journal of Hypertension*; 2005; 23(2):301-308.
- Grafik 1: *Deutsches Ärzteblatt* 2018; 115:557-567; <https://www.aerzteblatt.de/archiv/199426/Arterielle-Hypertonie>
- Grygiel-Górniak B, Kaczmarek E, Mosor M, Przysławski J, Nowak J (2015). Association of PPAR- γ 2 and β 3-AR Polymorphisms with Postmenopausal Hypertension. *Journal Clinical Hypertension (Greenwich)* 2015; 17(7):549-556.
- Gu D, Ge D, He J, Li B, Chen J, Liu D, Chen J, Chen R (2004). Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Clinical Genetics* 2004; 66(5):409-416.
- Guo HF, Li Y, Wang GL, Lu YG, Zhou HF, Gao PJ, Zhu DL, Wang JG (2005). Association of peripheral and central blood pressure with the alpha-adducin Gly460Trp polymorphism in a Chinese population. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33(7):608-612.
- Halilovic E, Kabil E, Halilovic E (2009). Homocysteine in angiographically proven coronary disease. *Medical Archives* 2009; 63(5):252-256.
- Han L, Liu P, Wang C, Zhong Q, Fan R, Wang L, Duan S, Zhang L (2015). The interactions between alcohol consumption and DNA methylation of the ADD1 gene promoter modulate essential hypertension susceptibility in a population-based, case-control study. *Hypertension Research* 2015; 38(4):284-290.
- He X, Chu SL, Jin L, Xiong MM, Wang GL (1999). The relationship between α -adducin gene polymorphism and essential hypertension. *Chinese Journal of Hypertension* 1999; 7:308-311.
- He X, Zhu DL, Chu L, Jin L, Xiong MM, Wang GL, Zhang WZ, Zhou HF, Mao SY, Zhan YM, Zhuang N, Liu XM, Zhao Y, Huang W (2001). Alpha-Adducin gene and essential hypertension in China. *Clinical and Experimental Hypertension* 2001; 23(7):579-589.
- Hegele RA, Brunt JH, Connelly PV (1994). A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *AHA Journals Circulation* 1994; 90(5):2207-2212.

Horiki M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Ono M, Nishino M, Shimamoto K, Ogihara T (2004). Association of Pro12Ala polymorphism of PPARgamma gene with insulin resistance and related diseases. *Diabetes Research Clinical Pract* 2004; 66:63-67.

Hou R, Liu Z, Xue M, Wang Y, Ye T, Sun C, Wang Z, Liu Y (2000). Is Gly460Trp variant of alpha-adducin associated with essential hypertension in the Hans of Chinese population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2000; 17(6):413-416.

Hsiao CF, Sheu W, Hung YJ, Lin MW, Curb D, Ranadex K, Quertermous T, Chen YM, Chen IYD, Wu KD (2012). The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System* 2012; 13(4):446-454.

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADD1>

<https://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-in-zahlen-presse.html>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&c=Gene&l=ADD1>

Hu BC, Chu SL, Wang JG, Wang GL, Gao PJ, Zhu DL (2006). Single nucleotide polymorphisms of three candidate genes in essential hypertension. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45(4):281-284.

Huang G, Wu P, Zhou T, Deng FM (2008). The relationship between a-adducin gene mutation and essential hypertension in Kazakh people of Shihezi district in Xinjiang Uygur autonomous region. *Journal of Shihezi University (Natural Science)* 2008; 26:12–15.

Huang X, Sun K, Song Y, Zhang H, Yang Y, Hui R (2007). Association of a-adducin gene and G-protein b3subunit gene with essential hypertension in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87:1682–1684.

Huang Z, Jiang Y, Zhou Y (2020). The role of cytochrome P450 gene rs1126742 polymorphism and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience* 2020 May 29; 40(5): BSR20192513.

Hughes CA, Bennett V (1995). Adducin: a physical model with implications for function in assembly of spectrin-actin complexes. *The Journal of Biological Chemistry* 1995 11;270(32):18990-18996.

Ishikawa I, Katsuya T, Sato N, Nakata Y, Takami S, Takiuchi S, Fu Y, Higaki J, Ogihara T (1998). No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population. *American Journal of Hypertension* 1998; 11:502-506.

- Iso H, Harada S, Shimamoto T, Sato S, Kitamura A, Sankai T, Tanigawa T, Iida M, Komachi Y (2000). Angiotensinogen T174M and M235T variants, sodium intake and hypertension among non-drinking, lean Japanese men and women. *Journal of Hypertension* 2000; 18(9):1197-1206.
- Issemann I, Green S (1997). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1997; 347:645-650.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams CS, Lalouel JM (1992). Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71(1):169-180.
- Jiang SH, Li XL, Zhang HF, Wang ZZ, De W (2003). Polymorphism of alpha-adducin, angiotensin converting enzyme (ACE) genes, environmental factors and essential hypertension. *Chinese Journal of Hypertension* 2003; 11:563–566.
- Jiang X, Sheng H, Li J, Xun P, Cheng Y, Huang J, Xiao H, Zhan Y (2009). Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23(3):176-181.
- Jin H, Huang Y, Yang G (2018). Association between α -adducin rs4961 polymorphism and hypertension: A meta-analysis based on 40 432 subjects. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019; 120:4613-4619.
- Jing S, Sun N, Wang H, Ma Z (2006). Association of the α -adducin Gly460Trp polymorphism with essential hypertension and blood pressure-lowering response to valsartan hydrochlorothiazide. *Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Za Zhi* 2006; 22: 112–115.
- Joshi R, Gilligan DM, Otto E, McLaughlin T, Bennett T (1991). Primary structure and domain organization of human alpha and beta adducin. *The Journal of Cell Biology* 1991; 115(3):665-675.
- Ju Z, Zhang H, Sun K, Song Y, Lu H, Hui R, Huang X (2003). Alpha-adducin gene polymorphism is associated with essential hypertension in Chinese: a case-control and family-based study. *Journal of Hypertension* 2003; 21(10):1861-1868.
- Kahleová R, Palyzová D, Zvára K, Zvárová J, Hrach K, Nováková I, Hyánek J, Bendlová B, Kozich V (2002). Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *American Journal of Hypertension* 2002; 15(10):857-864.
- Kanauchi M, Kanauchi K (2015). Diet quality and adherence to a healthy diet in Japanese male workers with untreated hypertension. *BMJ Open* 2015; 5(7):e008404.
- Kannel WB (2000). Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85:251-255.

- Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Furukawa T, Isshiki T, Sato T, Yamori Y, Yazaki Y (2000). Comprehensive analysis of the renin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese. *Journal of Hypertension* 2000; 18(8):1025-1032.
- Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H, Yazaki Y and Yamori Y (1998). Lack of Association Between the α -Adducin Locus and Essential Hypertension in the Japanese Population. *AHA Journals Hypertension* 1998; 31:730–733.
- Kawamoto T, Mitsuuchi Y, Toda K, Yokoyama Y, Miyahara K, Miura S, Ohnishi T, Ichikawa Y, Nakao K, Imura H (1992). Role of steroid 11 beta-hydroxylase and steroid 18-hydroxylase in the biosynthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids in humans. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 1992; 89(4):1458–1462.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455):217-223.
- Kim K, Lee S, Valentine RJ (2007). Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2007; 53(3):239-246.
- Kim Y (2000). Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition Reviews* 2000; 58(7):205-209.
- Kim YI (2009). Role of the MTHFR polymorphisms in cancer risk modification and treatment. *Future Oncol* 2009; 5(4):523-542.
- Kliwer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM (1995). A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83(5):813-819.
- Koh WP, Yuan JM, Van Den Berg D, Ingles SA, Yu MC (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma gene polymorphisms and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore *Carcinogenesis*. *Carcinogenesis* 2006; 27(9):1797-1802.
- Kolovou V, Lagou E, Mihas C, Vasiliki G, Katsiki N, Kollia A, Triposkiadis F, Degiannis D, Mavrogeni S (2015). Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovascular Medicine Journal* 2015; 9:118–126.
- Kolovou V, Lagou E, Mihas C, Vasiliki G, Katsiki N, Kollia A, Triposkiadis F, Degiannis D, Mavrogeni S (2015). Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE)

I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovascular Medicine Journal* 2015; 9:118–126.

Kurbanova D, Eliseyeva M (2010). Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2010; 38(7):466-472.

Kurtz TW, Spence MA (1993). Genetics of essential hypertension. *American Journal of Medicine* 1993; 94(1):77-84.

Laffer CL, Gainer JV, Waterman MR, Capdevila JH, Laniado-Schwartzman M, Nasjletti A, Brown NJ, Elijovich F (2008). The T8590C polymorphism of CYP4A11 and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2008; 51(3):767-772.

Lasker JM, Chen WB, Wolf I, Bloswick BP, Wilson PD, Powell PK (2000). Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of Cyp4F2 and Cyp4A11. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(6):4118-4126.

Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A (2001). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *International Society of Hypertension, Lancet* 2008; 371(9623):1513-1518.

Leibovitz E, Schiffrin EL (2007). PPAR activation: a new target for the treatment of hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2007; 50:120-125.

Li HB, Li X, Huo CJ, Su Q, Guo J, Yuan ZY, Zhu GQ, Shi XL, Liu JJ, Kang YM (2016). TLR4/MyD88/NF- κ B signaling and PPAR- γ within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension *Toxicology and Applied Pharmacology* 2016; 305:93-102.

Li K, Liang Y, Sun Y, Zhang LX, Yi X, Chen Y, Mu GS, Wang J (2012). The relationship between polymorphisms at 17 gene sites and hypertension among the Aboriginal Tibetan people. *Biomedical and Environmental Sciences* 2012; 25(5):526-532.

Li NF, Li HJ, Zhou L, Nu EGL, Ouyang WJ 2004. The relationship between the a-adducin gene variant and essential hypertension in Kazakhs of Xinjiang. *Science Technology and Engineering*. 2004; 4:551–555.

Li QX, Gao H, Xu FX, Zhang YQ, Wu HY, Yan HB, Liu GZ (2006). Correlativity between the polymorphisms of aldosterone synthase gene, Hind III restriction site on Y chromosome and essential hypertension. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2006; 23(3):294-297.

Li W, Liu C 2014. The -344C/T polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System* 2014; 15(2):150-155.

- Li YY (2012). α -Adducin Gly460Trp Gene Mutation and Essential Hypertension in a Chinese Population: A Meta-Analysis including 10960 Subjects. *PLoS* 7(1): e30214. Published online 2012 Jan 17.
- Liao X, Wang W, Zeng Z, Yang Z, Dai H and Lei Y (2015). Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor* 2015; 21: 1634–1641.
- Liao X, Yang Z, Peng D, Dai H, Lei Y, Zhao Q, Han Y, Wang WW (2014). Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology* 2014; 37(3):473-479.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545-556.
- Lim U, Cassano PA (2002). Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal Epidemiology* 2002; 156:1105-1113.
- Lin Y, Gu SJ, Wu M, Chen Q, Zhou ZY, Yu H (2012). Association between peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphism and essential hypertension. *Chinese Journal of epidemiology* 2012; 33: 597–601.
- Liu K, Liu J, Huang Y, Liu Y, Lou Y, Wang Z (2010). Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis of 22 studies including 14303 cases and 15961 controls. *PLoS One* 2010 28 ;5(9):e13057.
- Liu K, Liu Y, Liu J, Wang Z, Lou Y, Huang Y, Niu Q, Gu W, Zhu X and Wen S (2011). α -adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension risk in Chinese: a meta-analysis. *Hypertension Research* 2011 34, 389–399.
- Liu K, Liu Y, Liu J, Wang Z, Lou Y, Huang Y, Niu Q, Gu W, Zhu X, Wen S (2011). Association among ACE, CYP11B2 and α -adducin gene polymorphisms with pulse pressure Chinese. *Hypertension Research* 2011; 34(3): 389-399.
- Lu LH, Chen H, Luo JW, Wu XY, Lin HZ (2007). α -adducin in salt-sensitive hypertension and renal injury. *Molecular cardiology of China* 2007; 7:66–67.
- Lu Z, Dong B, Mo X, Chen T, Wu H, Zhang Y, Xiao H (2008). Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma 2 associated with essential hypertension in Chinese nonagenarians/centenarians. *Experimental Gerontology* 2008; 43(12):1108-1113.
- Manunta P, Barlassina C, Bianchi B 1998. Adducin in essential hypertension. *FEBS Letters* 1998 23; 430(1-2):41-44.

Mayer B, Lieb W, Götz A, König IR, Aherrahrou Z, Thiemig A, Holmer S, Hengstenberg C, Doering A, Loewel H, Hence H-W, Schunkert H, Erdmann J (2005). Association of the T8590C polymorphism of CYP4A11 with hypertension in the MONICA Augsburg echocardiographic substudy. *Hypertension* 2005; 46(4):766-771.

Mead PA, Harvey JN, Rutherford PA, Leitch H, Thomas TH (2005). Sodium-lithium countertransport and the Gly460->Trp alpha-adducin polymorphism in essential hypertension. *Clinical Science* 2005; 108(3):231-236.

Melander O, Bengtsson K, Orho-Melander M, Lindblad U, Forsblom C, Råstam L, Groop L, Hulthén UL (2000). Role of the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene in primary hypertension in Scandinavians. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14(1):43-46.

Methylierung von Corrinoid Reaktion – R02289 in der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. <https://de.wikipedia.org/wiki/Tetrahydrofolsäure>

Mische SM, Mooseker MS, Morrow JS (1987). Erythrocyte adducin: a calmodulin-regulated actin-bundling protein that stimulates spectrin-actin binding. *The Journal of Cell Biology* 1987 Dec; 105 6:2837-2845.

Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Anafusa TH, Yamagata K, Awata T, Kadowaki T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E, Kasuga M (2001). The Pro12-Ala substitution in PPAR- $\{\gamma\}$ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(4):891-894.

Mosterd A, D'Agostino R B, Silbershatz H, Sytkowski P A, Kannel W B, Grobbee D E, Levy D (1999). Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340:1221-1227.

Muller DN, Schmidt C, Barbosa-Sicard (2007). Mouse Cyp4a isoforms: enzymatic properties, gender and strain-specific expression, and role in renal 20-hydroxyeicosatetraenoic acid formation. *Biochemical Journal* 2007; 403:109–118.

Mustafina OE, Nasibullin TR, Khusnutdinova EK (2002). Association of the T174M polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Russians and Tatars from Bashkortostan. *Mol Biol* 2002; 36(4):599-604.

Nair KG, Shalia KK, Ashavaid TF, Dalal JJ (2003). Coronary heart disease, hypertension and angiotensinogen gene variants in Indian population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2003; 17(5):141-146.

- Nakajima T, Jorde LB, Ishigami T, Umemura S, Emi M, Lalouel J-M, Inoue I (2002) Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations. *American Journal of Human Genetics* 2002; 70(1): 108–123.
- Nakamura Y, Tabara Y, Miki T, Tamaki S, Kita Y, Okamura T, Ueshima H (2007). Both angiotensinogen M235T and alpha-adducin G460W polymorphisms are associated with hypertension in the Japanese population. *Journal of Human Hypertension* 2007; 21(3):253-255.
- Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, Goyal AK, Gupta M, Javed S, Pasha MQ (2008). Significance of angiotensinogen gene haplotypes and genotypes combinations in hypertension. *Journal of Hypertension* 2008; 26(6):1094-1101.
- Neuhauser H, Kuhnert R, Born S (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring Robert Koch-Institut, Berlin* 2017; 2(1):57-62.
- Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U (2015). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *Journal of Human Hypertension* 2015; 29(4):247-253.
- Neve BP, Fruchart JC, Staels B (2000). Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochemical Pharmacology* 2000 15; 60(8):1245-1250.
- Nguyen KD, Pihur V, Ganesh SK, Rakha A, Cooper RS, Hunt SC, Freedman BI, Coresh J, Kao WH, Morrison AC, Boerwinkle E, Ehret GB, Chakravarti A (2013). Effects of rare and common blood pressure gene variants on essential hypertension: results from the Family Blood Pressure Program, CLUE, and Atherosclerosis Risk in Communities studies. *Circulation Research* 2013; 112(2):318-326.
- Nguyen T (2021). Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet* 2021; 398(10304):932-933.
- Nicod J, Bruhin D, Auer L, Vogt B, Frey FJ, Ferrari P (2003). A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(6):2495-2500.
- Nicole Larson N, Hutchinson R and Boerwinkle E (2000). Lack of Association of 3 Functional Gene Variants with Hypertension in African Americans. *AHA Journals Hypertension* 2000; 35:1297–1300.
- Niu WQ, Wang JB, Li SJ, Zhou WY, Zhao JB, Qiu CC (2007). Relationship between aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms and essential hypertension in a northern Chinese Han population. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2007; 29(3):329-335.

- Niu, Guo, Zhang, Gao, Zhu (2010). Genetic and functional analyses of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2010; 24, 427–429.
- Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K (1995). Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *American Journal of Hypertension* 1995; 8(3):316-320.
- Ostgren CJ, Lindblad U, Melander O, Melander A, Groop L, Råstam L (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project. *Journal of Hypertension* 2003; 21(9):1657-1662.
- Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czekalski S, Ardaillou R, Soubrier F (1999). Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *AHA Journals Hypertension* 1999; 34(3):423-429.
- Pan HJ, Guo YY, Wang K, Zhao L, He BX (2007). Additive effects of the variants in the β 3-AR and PPAR- γ 2 genes on essential hypertension in Xinjiang Kazakh population. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity* 2007; 15:19–21.
- Pan X, Liu Y, Zhang Y, Zhang X, Xu Q, Tong W (2010). Interaction of the C-344T polymorphism of CYP11B2 gene with body mass index and waist circumference affecting diastolic blood pressure in Chinese Mongolian population. *Blood Pressure* 2010; 19(6):373-379.
- Patnaik M, Pati P, Swain S, Mohapatra MK, Dwibedi B, Kar S, Ranjit M (2014). Aldosterone synthase C-344T, angiotensin II type 1 receptor A1166C and 11- β hydroxysteroid dehydrogenase G534A gene polymorphisms and essential hypertension in the population of Odisha, India. *Journal of Genetics* 2014; 93(3):799-808.
- Pereira TV, Ane CF, Nunes, Rudnicki M, Yamada Y, Costa Pereira A, Krieger JE (2008). Meta-Analysis of the Association of 4 Angiotensinogen Polymorphisms with essential hypertension: A Role Beyond M235T? *AHA Journals Hypertension* 2008; 51:778–783.
- Pershadsingh H, Szollosi J, Benson S, Hyun WC, Feuerstein BG, Kurtz TW (1993). Effects of ciglitazone on blood pressure and intracellular calcium metabolism. *Hypertension* 1993; 6:1020-1023.
- Pilbrow A, Palmer B, Frampton C, Yandle T, Troughton R, Campbell E, Skelton L, Lainchbury J, Richards A M, Cameron V (2007). Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *AHA Journals Hypertension* 2007; 49:322-327.
- Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, Churnosov MI, Freidin MB, Ataman AV, Harbuzova VY, Bykanova MA, Bushueva OY, Solodilova MA (2015). Altered erythrocyte membrane protein

composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. *Journal of Hypertension* 2015; 33(11):2265-2277.

Polonikov AV, Ushachev DV, Shestakov AM, Ivanov VP, Solodilova MA, Vialykh EK, Kozhukhov MA, Kolesnikova OE, Ivakin VE, Katargina LN, Kabanina VA, Kupriianova IaS, Tevs DS (2011). Polymorphism Gly460Trp of alpha-adducin gene and predisposition to essential hypertension. The role of gene-environment interactions in the development of the disease in Russian population. *Kardiologiia*. 2011; 51(10):33-39.

Psaty BM, Doggen C, Vos HL, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (2000). Association of the alpha-adducin polymorphism with blood pressure and risk of myocardial infarction. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14(2):95-97.

Purkait, Kalpataru Halder, Sunil Thakur, Abhishikta Ghosh Roy, Pradip Raychaudhuri, Sandip Bhattacharya, B. N. Sarkar, J. M. Naidu (2017) Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. *Clinical Hypertension* 2017; 23:12.

Rajan S, Ramu P, Umamaheswaran G, Adithan C (2010). Association of aldosterone synthase (CYP11B2 C-344T) gene polymorphism and susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. *The Indian Journal of Medical Research* 2010; 132:379-385.

Rajeshwary Ghosh, Mau Bhattacharyya, Gausal Khan, Somashree Chakraborty, Rabindra Bhattacharya, Uttam K Maji, Pradipta Jana, Asru K Sinha (2013). Diagnosis of essential hypertension in humans by the determination of plasma renin using enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical Laboratory* 2013; 59(5-6).

Ramu P, Umamaheswaran G, Shewade DG, Swaminathan RP, Balachander J, Adithan C (2010). Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk. *Indian Journal of Human Genetics* 2010; 16(1):8-15.

Rocha RM, Barra GB, Campos Caldas Rosa EC, Garcia EC, Amato AA, Ferreira Azevedo M (2015). Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2015; 59(4):297-302.

Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G (2003). Homocysteine and essential hypertension. *Journal Clinical Pharmacology* 2003; 43(12):1299-1306.

Rodriguez-Esparragon FJ, Rodriguez-Perez JC, Macias-Reyes A, Alamo-Santana F (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2-Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are associated with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21:1649-1655.

Ruixing, Wu Jinzhen, Pan Shangling, Lin Weixiong, Yang Dezhai, Chen Yuming (2008). Sex differences in environmental and genetic factors for hypertension. *American Journal of Medicine* 2008; 121(9):811-819.

Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pagkalos EM, Hitoglou Makedou AD, Pliakos CI, Kazakos KA, Yovos JG, Zebekakis PE, Tziolas IM, Tourkantonis AN (2004). Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *Journal of Hypertension* 2004; 22:1769-1777.

Sarafidis PA, Nilsson PM (2006). The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15(3):135-150.

Sarkis A, Lopez B, Roman RJ (2004). Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid and epoxyeicosatrienoic acids in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2004; 13(2):205-214.

Sato N, Katsuya T, Nakagawa T, Ishikawa K, Fu Y, Asai T, Fukuda M, Suzuki F, Nakamura Y, Higaki J, Ogihara T (2000). Nine polymorphisms of angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. *Life Sciences* 2000; 68(3):259-272.

Sawabe M, Arai T, Araki A (2009). Smoking confers a MTHFR 677C>T genotype-dependent risk for systemic atherosclerosis: results from a large number of elderly autopsy cases that died in a community-based general geriatric hospital. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2009; 16(2):91-104.

Schroeksnadel K, Frick B, Winkler C, Wirleitner B, Weiss G, Fuchs D (2005). Atorvastatin suppresses homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2005; 43(12):1373-1376.

Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer S, Broeckel U, Luchner A, Muscholl M, Kürzinger S, Döring A, Hense HW, Riegger G (1999). Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure 1999; 99(17):2255-2260.

Sebahat Turgut, Fulya Akın, Raziye Akcılar, Ceylan Ayada, Günfer Turgut (2010). Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen M235T and AT1-R A/C1166 gene polymorphisms in patients with acromegaly. *Molecular Biology Reports* 2010; 38:569-576.

Shen D, Ha DW (2005). Relationship between PPAR γ 2 gene Pro12A la polymorphism and hypertension complicated with cerebral infarction in the elderly Chinese. *Journal of Gerontology* 2005; 25: 235-237.

- Shin MH, Chung EK, Kim HN, Park KS, Nam HS, Kweon SS, Choi JS (2004). Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension in Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2004; 19(6):812-814.
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tagoi N, Yasui N, Iwai N (2004). Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertension Research* 2004; 27(1):31-37.
- Sookoian S, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ (2007). Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2007; 25(1):5-13.
- Spiegelman BM (1998). PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47(4):507-514.
- Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Frankow M, Safranow K, Parczewski M, Moleda P, Pilarska K (2006). Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *Journal of Human Hypertension* 2006; 20:684-692.
- Doney, Fischer B, Leese G, Morris AD, Palmer CNA (2004). Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 87:3989-3992.
- Suchita Markan, Meenakshi Sachdeva, Badan Singh Sehrawat, Savita Kumari, Sanjay Jain, Madhu Khullar (2007). MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007; 302:125-131.
- Sugimoto K, Akasaka H, Katsuya T, Node K, Fujisawa T, Shimaoka I, Yasuda O, Ohishi M, Ogihara T, Shimamoto K, Rakugi H (2008). A polymorphism regulates CYP4A11 transcriptional activity and is associated with hypertension in a Japanese population. *Hypertension* 2008; 52(6):1142-1148.
- Sugimoto K, Hozawa A, Katsuya T, Matsubara M, Ohkubo T, Tsuji I, Motone M, Higaki J, Hisamachi S, Imai Y, Ogihara T.J (2002). Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. *Hypertension* 2002; 20(9):1779-1784.
- Sun J, Zhao M, Miao S, Xi B (2016). Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. *Blood Pressure* 2016; 25(2):117-122.

- Sun XJ, Hou XF, Liu SR, Liu WB, Tao ZG, Li JY (2004). Associations between CYP11B2 gene - 344T/C polymorphism and essential hypertension in the Han nationality in Shandong province. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2004; 21(5):502-504.
- Sunder-Plassmann G, Kittler H, Eberle C, Hirschl MM, Woisetschläger C, Derhaschnig U, Laggner AN, Hörl WH, Födinger M (2002). Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Critical Care Medicine* 2002; 30(10):2236-2241.
- Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Levy D, Vasan RS (2003). Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 42(6):1100-1105.
- Tai ES, Corella D, Deurenberg M, Adiconis, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM (2004). Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR gamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *The Journal of Lipid Research* 2004; 45(4):674-685.
- Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M (1999). Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999; 33:266-270.
- Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Nakamura Y, Kinoshita M (1998). Polymorphism of alpha-adducin in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertension Research* 1998; 21(1):29-32.
- Tamori Y, Masugi J, Nishino N, Kasuga M (2002). Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 2002; 51(7):2045-2055.
- Tang W, Wu H, Zhou X, Cheng B, Dong Y, He L, Yu H, Xu L, Lu J, Li X, Xiao C (2006). Association of the C-344T polymorphism of CYP11B2 gene with essential hypertension in Hani and Yi minorities of China. *Clinica Chimica Acta, international journal of clinical chemistry* 2006; 364:222-245.
- Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre J, Tichet J, Mallet C, Poirier O, Plouin PF, Cambien F (1998). Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *Projet d'Etude des Gènes de l'Hypertension Artérielle Sévère à modérée Essentielle. Journal of Hypertension* 1998;16(1):37-44.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79(7):1147-1156.
- Tsai CT, Hwang JJ, Lai LP, Wang YC, Lin JL, Chiang FT (2008). Interaction of gender, hypertension and the angiotensinogen gene haplotypes on the risk of coronary artery disease in a large angiographic cohort. *Atherosclerosis* 2009; 203(1):249-256.

US Renal Data System. USRDS 1999. Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 19 US Renal Data System.

Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, Van den Heuvel LP, Blom HJ (1998). A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *American Journal of Human Genetics* 1998; 62(5):1044-1051.

Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD (2001). Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2001; 21(12):2072-2079.

Van Rijn MJE, Schut AFC, Aulchenko YS, Deinum J, Sayed-Tabatabaei FA, Yazdanpanah M, Isaacs A, Axenovich TI, Zorkoltseva IV, Zillikens MC, APP Huib, Witteman JCM, Oostra BA, Van Duijn CM (2007). Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. *Journal of Hypertension* 2007; 25(3):565-570.

Van Wieren-de Wijer DBMA, Maitland-van der Zee AH, De Boer A, Kroon AA, De Leeuw PW, Schiffers P, Janssen RGJH, Psaty BM, Van Duijn CM, Stricker BHC, Klungel OH (2009). Interaction between the Gly460Trp alpha-adducin gene variant and diuretics on the risk of myocardial infarction. *Journal of Hypertension* 2009; 27(1):61-68.

Vasků A, Soucek M, Tschöplová S, Stejskalová A (2002). An association of BMI with A(-6)G, M235T and T174M polymorphisms in angiotensinogen gene in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16(6):427-430.

Waldman M, Peterson SJ, Arad M, Hochhauser E (2016). The role of 20-HETE in cardiovascular diseases and its risk factors. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 2016; 125:108-117.

Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G (1999). The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1999; 48(7):1448-1453.

Walker WG, Whelton PK, Saito H, Russel RP, Hermann J (1979). Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *AHA Journals Hypertension* 1979; 1:287-291.

- Wallace SML, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, Wilkinson IB (2007). Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007; 50(1):228-233.
- Wang C, Sun G, Yan XL, Ding YC (2007). Study of α -adducin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in patients with essential hypertension in Mongolian population. *Journal of Clinical Cardiology* 2007; 23: 525–527.
- Wang G, Xu P, Feng W, Jiang XY, Zhang T, Li J (2015). Case-control study on peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and interaction with HDL on essential hypertension in Chinese Han. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2015; 18: 1228– 1232.
- Wang H, Wu GZ, Zhang Y, Zhang XY, Chen YL (2010). Association of homocysteine and its metabolic enzyme genes polymorphisms with essential hypertension in Xinjiang Kazakhs. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2010; 14:6247-6252.
- Wang JG, Staessen JA, Barlassina C, Fagard R, Kuznetsova T, Struijker-Boudier HA, Zagato L, Citterio L, Messaggio E, Bianchi G (2002). Association between hypertension and variation in the α - and β -adducin genes in a white population. *Kidney International* 2002; 62(6): 2152-2159.
- Wang JH, Lin CM, Wang LS, Lai NS, Chen DY, Cherng JM (2002). Association between molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in Amis tribes of Eastern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2002; 101(3):183–188.
- Wang L, Zhang B, Li M, Li C, Liu J, Liu Y, Wang Z, Zhou J, Wen S (2014). Association between single-nucleotide polymorphisms in six hypertensive candidate genes and hypertension among northern Han Chinese individuals. *Hypertension Research* 2014 37; 1068–1074.
- Wang L, Zheng B, Zhao H, Du P, Sun A, Hua K, Gao Y. Indian α -Adducin gene G614T polymorphisms in essential hypertension patients with high low density lipoprotein (LDL) levels. *Journal of Med Research* 2014; 139(2):273-278.
- Wang R, Zhong B, Liu Y, Wang C (2010). Association between α -adducin gene polymorphism (Gly460Trp) and genetic predisposition to salt sensitivity: a meta-analysis. *Journal of Applied Genetics* 2010; 51(1):87-94.
- Wang WY, Adams DJ, Glenn CL, Morris BJ (1999). The Gly460Trp variant of α -adducin is not associated with hypertension in white Anglo-Australians. *American Journal of Hypertension* 1999; 12(6):632-636.

Ward NC, Tsai I-J, Barden A, Van Bockxmeer FM, Puddey IB, Hodgson JM, Croft KD (2008). A single nucleotide polymorphism in the CYP4F2 but not CYP4A11 gene is associated with increased 20-HETE excretion and blood pressure. *Hypertension* 2008; 51(5):1393-1398.

Waxman DJ, Ram PA, Pampori NA, Shapiro BH (2014). Growth hormone regulation of male specific rat liver P450s 2A2 and 3A2: induction by intermittent growth hormone pulses in male but not female rats. *Clinical and Experimental Hypertension* 2014; 36(6): 398–403.

Weder AB (2007). Genetics and hypertension. *Clinical Hypertension* 2007; 9:217–223.

Wei Gu, Ya Liu, Zuoguang Wang, Kuo Liu, Yuqing Lou, Qiuli Niu, Hao Wang, Jinghua Liu, Shaojun Wen (2011). Association between the angiotensinogen gene T174M polymorphism and hypertension risk in the Chinese population: a meta-analysis. *Hypertension Research* 2012; 35:70–76.

White PC (1994). Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *The New England Journal of Medicine* 1994 28; 331:250-258.

Williams JS, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Brown NJ (2011). CYP4A11 T8590C polymorphism, salt-sensitive hypertension, and renal blood flow. *Journal of Hypertension* 2011; 29(10):1913-1918.

Wu CC, Gupta T, Garcia V, Ding Y, Schwartzman ML (2014). 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications. *Cardiology Revue* 2014; 22(1):1-12.

Wu SJ, Chiang FT, Chen WJ, Liu PH, Hsu KL, Hwang JJ, Lai LP, Lin JL, Tseng CD, Tseng YT (2004). Three single-nucleotide polymorphisms of the angiotensinogen gene and susceptibility to hypertension: single locus genotype vs haplotype analysis. *Physiological Genomics* 2004; 17(2):79-86.

Wu YL, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, Ding XX, Yang HY, Sun YH (2014). Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014; 63(12):1503-1511.

Xiaowei Ng, Boyd L, Dufficy L, Naumovski N, Blades B, Travers C, Lewis P, Sturm J, Yates Z, Townley-Jones M, Roach P, Veysey M, Lucock M (2009).

Xu Ji, Hua Qi, Dong-Bao Li, Rong-Kun Liu, Yang Zheng, Hai-Ling Chen, and Jin-Cheng Guo (2015). Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and anti-hypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8(1):1173–1177.

Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, Cui R, Kudo M, Shimamoto T (2004). Alpha-adducin G460W polymorphism, urinary sodium excretion and blood pressure in community-based samples. *American Journal of Hypertension* 2004; 17:385-390.

Yan HC, Liu JH, Li J, He B, Yang L, Qiu J, Li L, Ding DP, Shi L, Zhao S (2013). Association between the CYP4A11 T8590C variant and essential hypertension: new data from Han Chinese and a meta-analysis. *PLoS One* 2013 21;8(11):e80072. eCollection 2013.

Yang B, Fan S, Zhi X, Li Y, Liu Y, Wang D, He M, Hou Y, Zheng Q, Sun G (2014). Associations of MTHFR Gene Polymorphisms with Hypertension and Hypertension in Pregnancy: A Meta-Analysis from 114 Studies with 15411 Cases and 21970 Controls. *PlusONE* February 2014 9(2):e87497.

Yazdanpanah M, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, Aulchenko YS, Oostra BA, Stricker BHC, Pols HAP, Lamberts SWJ, Witteman JCM, Janssen JA, Van Duijn CM (2006). The alpha-adducin gene is associated with macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(10):2922-2927.

Ye HD, Li YR, Hong QX, Zhou AN, Zhao QL, Xu LM, Xu MQ, Xu XT, Tang LL, Dai DJ, Jiang DJ, Huang Y, Wang DW, Duan SW (2015). Positive association between PPAR γ rs2016520 polymorphism and coronary heart disease in a Han Chinese population. *Genetic Molecular Research* 2015; 14(2):6350-6359.

Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR (1997). Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochemical and Biophysical Research and Communication* 1997 18; 241(2):270-274.

Yoshiji Yamada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata (2007). Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *International Journal of Molecular Medicine* 2007; 19(4):675-683.

Yu K, Zhang T, Li X (2018). Genetic role of CYP4A11 polymorphisms in the risk of developing cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Annals of Human Genetics* 2018; 82(6):370-381.

Yu Y, Xue BJ, Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Guo F, Johnson AK, Felder RB (2015). Activation of central PPAR- γ attenuates angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2015; 66(2):403-411.

Yuan J, Tang W, Chun Y, Ying H, Yang Y, Xiao C (2009). Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China. *Biochemical Genetics* 2009; 47(5-6).

Zhan Y (2006). *Studies on Candidate Genes of Essential Hypertension and Antihypertensive Pharmacogenomics*. Nanjing: Nanjing Medical University Press; 2006.

Zhang AP, Zhang MX, Zhang JH, Xie JH, Jin YK (2015). The influence of the Pro12Ala mutation of PPAR γ 2 receptor gene clinical character in metabolic syndrome. *Journal of Clinical Internal Medicine* 2015; 22: 694–696.

Zhang CX, Liu Y, Lin RY, Wang SZ, Wang XF (2005). Connection between ADD1 gene polymorphism and essential hypertension from Xinjiang Kazakhs. *Fudan University Journal of Medical Sciences* 2005; 32:239–242.

Zhang H, Jin L, Mu T, Fan Y, Zhang H, Zhu Y (2017). Associations of CYP4A11 gene–gene and gene–smoking interactions with essential hypertension in the male eastern Chinese Han population. *Clinical and experimental hypertension* 39(5); 448-453.

Zhang XF (2013). Study for relationship between the polymorphism of peroxisome proliferators-activated receptor 2 (PPAR γ 2) and essential hypertension (EH) in Hui and Han nationality of Ningxia Province, China. (Thesis). Graduate school of Ningxia medical university.

Zhao LQ, Gao PJ, Zhu DL (2006). Relationship between combination effect of ACE and adducing genes and essential hypertension. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*. 2006; 11:16–19.

Zhenchan Lu, Birong Dong, Xianming Mo, Tie Chen, Hongmei Wu, Yanling Zhang, Hengyi Xiao (2008). Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma 2 associated with essential hypertension in Chinese nonagenarians/centenarians. *Experimental Gerontology* 2008; 43(12):1108-1113.

Zhong FD, Zhang LN, Xu J, Zhang YM, Fei LJ (2011). Association of a-adducin gene polymorphisms with the risk of essential hypertension. *Basic & Clinical Medicine* 2011; 31:62–67.

Zhu H, Dong GSY, Miller MA, Onipinla A, Markandu N, McGregor GA (2003). Contrasting associations between aldosterone synthase gene polymorphisms and essential hypertension in blacks and in whites. *Journal of Hypertension* 2003; 21(1):87-95.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Direktor Univ.-Prof. Dr. Wagenpfeil, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, die freundliche Hilfe und die kontinuierliche Begleitung.

Des Weiteren möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern und meinen Geschwistern bedanken, ohne deren Unterstützung mir das Studium der Medizin und die Anfertigung der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Aus datenschutzlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.