

De associatie tussen *HTR2C*-polymorfismen en de prevalentie van het metabool syndroom bij patiënten die antipsychotica gebruiken: een replicatiestudie

Arne J. Risselada^{ab*}, Jelle Vehof^{cd}, Richard Bruggeman^e, Bob Wilffert^e, Dan Cohen^f, Asmar F. Al Hadithy^g, Johan Arends^h en Hans Mulder^{ab}

^a Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

^b Afdeling Klinische Farmacie, Wilhelmina Ziekenhuis Assen.

^c Afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^d Afdeling Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^e Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

^f GGZ Noord-Holland Noord.

^g Ziekenhuisapotheek Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^h GGZ Drenthe.

* Thans: Apotheek Wilhelmina Ziekenhuis, Assen. Correspondentie: arne.risselada@wza.nl.

KERNPUNTEN

- In eerdere studies hebben we bij antipsychoticagebruikers een associatie gevonden tussen metabool syndroom en polymorfismen in *HTR2C*, het gen voor de 5HT_{2c}-receptor.
- Deze studie had als doel de mogelijke associaties van de polymorfismen rs3813929:C>T (759 C/T) en rs1414334 C/G met het metabool syndroom te repliceren.
- Bij dragers van het variante allel rs1414334 C bleek de prevalentie van metabool syndroom toegenomen, maar er werd geen associatie gevonden tussen metabool syndroom en 759 C/T.

Inleiding

Het is bekend dat de prevalentie van het metabool syndroom onder patiënten met schizofrenie hoger is dan in de algemene bevolking [1]. In onze eigen populatie patiënten met schizofrenie bedraagt de prevalentie van het metabool syndroom 36%, tegen 15,5% in de algemene bevolking [2, 3]. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is niet geheel duidelijk, maar de hoge inter-individuele verschillen suggereren dat genetische invloeden een rol spelen [4].

Een van deze potentiële genetische determinanten is genetische variatie in het gen dat codeert voor de serotonerge 5HT_{2c}-receptor (*HTR2C*), aangezien studies hebben aangetoond dat muizen zonder dit gen hyperfaag werden en dat 5HT_{2c}-agonisten bij mensen de eetlust verminderen [5, 6]. Daarnaast is in verschillende studies een associatie gevonden tussen *HTR2C*-polymorfismen en metabole afwijkingen, waaronder antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename. De meeste studies hebben hierbij de invloed van het *HTR2C*-polymorfisme rs3813929 (759 C/T) onderzocht [7].

ABSTRACT

Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study

OBJECTIVE

In two previous studies we found an association between *HTR2C* polymorphisms and the prevalence of the metabolic syndrome in patients using antipsychotics. In this study, we set out to replicate our findings in a third separate sample of patients.

DESIGN AND METHODS

Data for this cross-sectional study came from the ongoing Pharmacotherapy Monitoring and Outcome survey study, investigating the association between schizophrenia and metabolic or cardiovascular risk factors. Primary end point was the prevalence of the metabolic syndrome. Primary determinants were two polymorphisms in the *HTR2C* gene: rs3813929 (759 C/T) and rs1414334:C>G.

RESULTS

Carriership of the variant rs1414334 C allele was significantly associated with an increased prevalence of the metabolic syndrome (odds ratio 3.73; 95% confidence interval 1.29-10.79; $P = 0.015$). No association was found between the *HTR2C* 759 C/T polymorphism and the metabolic syndrome.

CONCLUSION

This study confirms previous findings that the variant C-allele of the rs1414334 polymorphism is associated with the metabolic syndrome.

Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, Arends J, Mulder H. De associatie tussen HTR2C-polymorfismen en de prevalentie van het metabool syndroom bij patiënten die antipsychotica gebruiken: een replicatiestudie. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1229.

Dit artikel is een vertaling van: Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, Arends J, Mulder H. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. Pharmacogenomics J. 2012 feb;12(1):62-7.

In twee eerdere studies onderzochten we de associatie tussen polymorfismen in het *HTR2C*-gen [c.1-142948(GT)_n, 759 C/T, 697 G/C, rs1414334 C>G] en de prevalentie van het metabool syndroom [8, 9]. In een dwarsdoorsnedestudie met 112 opgenomen patiënten met schizofrenie vonden we een associatie tussen *HTR2C*-polymorfismen en prevalentie van het metabool syndroom. Deze associatie leek vooral sterk te zijn bij patiënten die drager waren van

het variante C-allel van het polymorfisme rs1414334 [odds ratio (OR) 4,09; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 1,41-11,89]. In een dwarsdoorsnede-replicatiestudie met 164 opgenomen patiënten met schizofrenie konden we deze associatie tussen dragerschap van het variante allel rs1414334 C en het metabool syndroom niet bevestigen (OR 2,35; BI95 0,96-5,77), hoewel er wel een trend zichtbaar was. Een gepoolde analyse van beide studiepopulaties, 276 patiënten in totaal, liet wel een significant verband zien tussen dragerschap van het allel rs1414334 C en het metabool syndroom (OR 2,35; BI95 1,19-4,62). De associatie was vooral sterk bij gebruikers van clozapine (OR 9,20; BI95 1,95-43,45) of risperidon (OR 5,35; BI95 1,26-22,83). In beide studies werd geen associatie gevonden tussen het *HTR2C*-polymorfisme 759C/T en prevalentie van het metabool syndroom.

Het primaire doel van deze studie was het repliceren van de associatie tussen *HTR2C*-polymorfismen en het metabool syndroom bij patiënten die antipsychotica gebruiken. Secundaire doelen waren mogelijke associaties tussen deze *HTR2C*-polymorfismen en de afzonderlijke metabole parameters van het metabool syndroom.

Methoden

Setting

Patiënten werden geïncludeerd vanuit het lopende onderzoek Pharmacotherapy Monitoring and Outcome Survey (PHAMOUS, www.phamous.eu). PHAMOUS is een initiatief van het Rob Giel onderzoekscentrum, een aantal GGZ-instellingen en de afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg van de Rijksuniversiteit Groningen. In PHAMOUS wordt een jaarlijkse somatische screening gecombineerd met uitkomstenonderzoek bij patiënten die antipsychotica gebruiken. Risicofactoren voor cardiovasculaire en metabole complicaties worden gevolgd en de effectiviteit van de behandeling met antipsychotica wordt geëvalueerd. De patiënten die deel uitmaken van de onderzoekspopulatie van de huidige studie, waren afkomstig uit Noord-Nederland.

Onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie

Er werd gebruikgemaakt van een dwarsdoorsnedeopzet om de associatie tussen variante allelen van *HTR2C* en prevalentie van het metabool syndroom te onderzoeken bij patiënten bij wie schizofrenie of een aanverwante stoornis door de behandelend psychiater was vastgesteld conform de DSM-IV-criteria. Patiënten met schizofrenie of aanverwante stoornis kwamen in aanmerking voor dit onderzoek indien zij een of meer antipsychotica gebruikten, 18 jaar of ouder waren en toestemming gaven voor deelname.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomst van de studie was prevalentie van het metabool syndroom. De diagnosestelling vond plaats middels de definitie van het National Cholesterol Education Program's Adult Treatment panel III (NCEP: ATP IIIa) [10]. De diagnose metabool syndroom werd gesteld bij alle patiënten bij wie voldaan werd aan drie of meer van de volgende vijf criteria: buikomvang ≥ 102 cm (mannen) of ≥ 88 cm (vrouwen); triglyceriden $\geq 1,7$ mmol/L of

gebruik van een fibraat; HDL-cholesterol $< 1,0$ mmol/L (mannen) of $< 1,3$ mmol/L (vrouwen) of gebruik van een statine; bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg of gebruik van een antihypertensivum; en tot slot nuchtere glucosespiegel $\geq 5,6$ mmol/L, HbA_{1c} $> 6,1\%$ of gebruik van een antidiabeticum. De HbA_{1c} werd gebruikt wanneer nuchtere glucosewaarden niet beschikbaar waren. De HbA_{1c}-afkapwaarde van 6,1% was gebaseerd op een studie door Bennett e.a. [11]. Secundaire uitkomsten waren de aparte afkapwaarden van de metabole parameters die hierboven genoemd zijn.

Determinanten

Primaire determinanten waren genotypen van polymorfismen in het X-chromosomale *HTR2C*-gen. De volgende twee polymorfismen werden onderzocht: rs3813929:C>T (759 C/T) in de promotorregio en rs1414334:C>G in intron 5 van het *HTR2C*-gen. Dit laatste polymorfisme werd gekozen vanwege de reeds aangetoonde associatie met het metabool syndroom in onze twee eerdere studies, en rs3813929 (759 C/T) werd gekozen vanwege de meerdere studies die een associatie vonden tussen dit polymorfisme en antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename.

DNA-isolatie en genotypering

Het DNA werd vanuit EDTA-bloed geïsoleerd door middel van X-tractor Gene (Corbett Robotics, Corbett Life Science, Westburg, Leusden) met X-tractor Gene Liquid Sample Reagent Pack (XTR1, Sigma-Aldrich, Westburg, Leusden). De genotypen van de polymorfismen rs3813929 C/T en rs1414334 C/G werden bepaald met behulp van allelonderscheiding, gebruikmakend van reeds ontwikkelde assays (respectievelijk C_27488117_10 en C_7455701_10, Applied Biosystems, Nieuwerkerk a/d IJssel) volgens een gevalideerd protocol. De reactie werd uitgevoerd met Taqman universele PCR master mix (Applied Biosystems) in een Taqman 7500 PCR.

Gegevensanalyse en statistiek

De associatie tussen het metabool syndroom of de individuele metabole parameters en *HTR2C*-genotypen (aan- of afwezigheid van het variante *HTR2C*-allel) werd onderzocht met logistische regressie. De invloed van de mogelijke *confounders* leeftijd, etniciteit, DSM-IV-diagnose, geslacht, ziekte duur, gewichtsbeïnvloedende comedicatie en gebruikte antipsychotica werd onderzocht. Deze variabelen werden geïncludeerd in het multivariate model wanneer ze univariaat in verband werden gebracht met prevalentie van het metabool syndroom bij een significantie $P < 0,20$ [12]. De mogelijke interactie tussen dragerschap van variante allelen en geslacht werd ook onderzocht. Een gestratificeerde analyse op individuele antipsychotica werd niet uitgevoerd, vanwege het dwarsdoorsnedeontwerp van de studie. Het metabool syndroom zou immers veroorzaakt kunnen zijn door antipsychotica die in het verleden gebruikt zijn en dus niet noodzakelijkerwijs iets zeggen over de antipsychotica die op het moment van de evaluatie gebruikt werden.

Een P-waarde $< 0,05$ werd als significant beschouwd. Deze P-waarde werd niet gecorrigeerd voor het aantal tests, omdat dit de kans op een type-II-fout zou verhogen in deze hypothesegestuurde studie [13].

De gegevens werden geanalyseerd met SPSS 17.0.

TABEL 1
Patiëntkarakteristieken

Aantal patiënten	186
Leeftijd, mediaan (sd)	37 (11)
Geslacht (%)	
• man	68
• vrouw	32
Comorbiditeiten (%)	
• diabetes	18
• hoge bloeddruk	44
• hypercholesterolemie	32
• hypertriglyceridemie	47
• overgewicht (BMI > 25 kg/m ²)	66
• obesitas (BMI > 30 kg/m ²)	32
Diagnose (%)	
• schizofrenie	79
• schizo-affectieve ziekte	12
• psychose	9
Prevalentie van metabool syndroom (%)	35 ^a
Dragers van de variante allelen (%)	
• rs3813929 (759C/T) T	22
• rs1414334 C	19

BMI: *body mass index*.

^a De diagnose kon bij 24 patiënten niet gesteld worden vanwege ontbrekende variabelen.

Resultaten

In totaal werden 186 patiënten geïnccludeerd in deze replicatiestudie. Van deze patiënten waren 93% kaukasisch. De resterende 7% waren van Aziatische, Afrikaanse of gemengde oorsprong. Het weglaten van de patiënten met de niet-kaukasische etniciteit had geen invloed op de verkregen resultaten. Andere karakteristieken van de populatie worden weergegeven in tabel 1.

Olanzapine (n = 43; 23%), risperidon (n = 40; 22%) en clozapine (n = 31; 17%) waren de meest gebruikte antipsychotica. De resterende 38% van de patiënten gebruikte aripiprazol (n = 11), quetiapine (n = 15), klassieke antipsychotica (n = 17) of een combinatie van antipsychotica (n = 29). De behandeling met aripiprazol zou de analyse kunnen beïnvloeden vanwege het gunstige metabole profiel van dit geneesmiddel. Het uitsluiten van patiënten met aripiprazol had echter geen invloed op onze resultaten. De genotypeverdeling van de polymorfismen week niet significant af van het Hardy-Weinberg-evenwicht: $P = 0,14$ bij rs3813929 (759 C/T) en $P = 0,15$ bij rs1414334:C>G. Er was geen *linkage disequilibrium* tussen beide polymorfismen ($r^2 = 0,04$, $D' = 0,17$).

Leeftijd, geslacht, ziekteduur, gebruikte antipsychotica, gewicht-beïnvloedende comediatie en DSM-IV-diagnose waren gerelateerd aan de prevalentie van het metabool syndroom ($P < 0,2$) en werden meegenomen in de multivariate analyse. De interactie tussen *HTR2C*-genotypen en geslacht was niet significant ($P = 0,72$). Tabel 2 toont dat dragerschap van het *HTR2C*-allel rs1414334 C

significant geassocieerd was met een verhoogde prevalentie van het metabool syndroom (OR 3,73; BI95 1,29-10,79; $P = 0,015$). Tabel 3 laat een tendens zien naar een associatie tussen dragerschap van het variante allel rs1414334 C en een verhoogd risico op het bereiken van de HDL-afkapwaarde (OR 2,59; BI95 0,96-7,05) en van de triglyceride-afkapwaarde (OR 2,39; BI95 0,98-5,79). Een verdere analyse wees op een significant verband tussen dragerschap van het variante allel rs1414334 C en verhoogde concentraties triglyceriden (2,4 versus 1,7 mmol/L; $P = 0,014$), maar niet bij HDL-concentraties (1,32 mmol/L versus 1,28 mmol/L; $P = 0,72$).

Beschouwing

In deze tweede replicatiestudie versterken we het bewijs voor een associatie tussen het polymorfisme *HTR2C* rs1414334 en prevalentie van het metabool syndroom. Dragere van het variante allel rs1414334 C hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van het metabool syndroom bij gebruik van antipsychotica (OR 3,73; BI95 1,29-10,79). Wederom werd geen associatie gevonden tussen het polymorfisme *HTR2C* 759 C/T en het metabool syndroom.

Deze studie heeft een aantal beperkingen. Ten eerste realiseren we ons dat het dwarsdoorsnedeontwerp een belangrijke beperking is, omdat gegevens over metabole parameters aan het begin van de behandeling met antipsychotica niet beschikbaar waren. Het was dus niet mogelijk de verandering in metabole parameters over de tijd te analyseren in relatie tot het gebruik van antipsychotica. De gegevens konden ook niet vóór het moment van inclusie gecorrigeerd worden voor de invloed van mogelijke *confounders*. Deze beperking maakt het moeilijk onze resultaten te vergelijken met de resultaten van prospectieve *follow-up*-studies waarin de associatie tussen het polymorfisme *HTR2C* rs3813929 (759 C/T) en metabole afwijkingen (gewichtstoename) bij patiënten met antipsychotica onderzocht werd [14, 15]. Het is mogelijk dat we om deze reden geen significante resultaten gevonden hebben voor het polymorfisme *HTR2C* rs3813929:C>T (759 C/T). Bovendien was de duur van behandeling met antipsychotica niet altijd bekend, wat zou kunnen impliceren dat er bij enkele patiënten wellicht niet genoeg tijd was om het metabool syndroom te ontwikkelen. De gemiddelde ziekteduur in de populatie was weliswaar ongeveer 10 jaar, met maar een paar patiënten (n = 5) bij wie de diagnose minder dan een jaar voor de inclusie gesteld werd. Aangezien behandeling met antipsychotica na het stellen van de diagnose meteen ingezet wordt, denken wij dat de behandelduur met antipsychotica in onze populatie lang genoeg was om tot het metabool syndroom te kunnen leiden.

Ten tweede was de studiepopulatie relatief klein. Dit kan een beperkende invloed gehad hebben op het vinden van verschillen tussen genotypegroepen. Anderzijds is dit de derde keer dat we een associatie vonden tussen het variante allel rs1414334 C en prevalentie van het metabool syndroom. Dit maakt het minder waarschijnlijk dat de gevonden associatie berust op een type-I-fout.

Ten derde zijn sommige factoren die van invloed zouden kunnen zijn op het ontwikkelen van het metabool syndroom, zoals roken, beweging en dieet, niet meegenomen in dit onderzoek.

Ten vierde waren bij sommige patiënten geen nuchtere glucosewaarden beschikbaar, waardoor we gebruik moesten maken van de

TABEL 2
HTR2C-polymorfismen en prevalentie van het metabool syndroom

Genotype	Aantal patiënten ^a	Metabool syndroom (%)	OR ^b (BI95)	Gecorrigeerde ^{bc} OR (BI95)
Dragerschap van variante allelen	162	56 (35)		
• rs3813929 T	34	12 (35)	1,04 (0,47-2,30)	1,39 (0,51-3,76)
• rs1414334 C	30	16 (53)	2,63 (1,17-5,90)	3,73(1,29-10,79)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: *odds ratio*.

^a De diagnose metabool syndroom kon vanwege ontbrekende variabelen bij 24 patiënten niet gesteld worden.

^b Gegevens werden geanalyseerd met het wild-type genotype als referentie.

^c Gegevens werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ziekte duur, gebruikte antipsychotica, gewichtsverhogende medicatie, gewichtsverlagende medicatie en DSM-IV-diagnose.

HbA_{1c}, met een afkapwaarde van > 6,1%. Wellicht heeft het gebruik van de HbA_{1c} in plaats van de nuchtere glucosespiegel enig effect gehad op de diagnosestelling van het metabool syndroom, waardoor onze resultaten beïnvloed zijn. De studie van Bennett e.a. [11] toonde evenwel aan dat een HbA_{1c}-afkapwaarde van > 6,1% dezelfde voorspellende waarde had voor diabetes type 2 als een nuchtere glucosespiegel van 6,0 mmol/L (sensitiviteit 72,7, specificiteit 94,7%). Aangezien we daarnaast noch in deze studie noch in de eerste replicatiestudie een tendens vonden naar een associatie tussen HTR2C-polymorfismen en glucosewaarden of HbA_{1c}, denken we dat het meten van HbA_{1c} of nuchtere glucosespiegel onze resultaten niet heeft beïnvloed.

De belangrijkste vraag is of we de resultaten van onze vorige twee studies feitelijk gerepliceerd hebben. In onze vorige twee studies hebben we iets andere criteria voor de diagnosestelling van het metabool syndroom gehanteerd op basis van toen geldende inzichten [8, 9]. In die twee studies werd de diagnose metabool syndroom gesteld wanneer drie of meer van de volgende vier criteria gehaald werden: buikomvang > 102 cm (mannen) of > 88 cm (vrouwen), triglyceriden ≥ 1,7 mmol/L, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/L (mannen) of < 1,3 mmol/L (vrouwen) en bloeddruk ≥ 135/85 mmHg.

Maar in deze twee studies hebben we ook gecorrigeerd voor potentieel vertekende effecten van geneesmiddelen met een invloed op de glucose- of vethuishouding. Aangezien deze correcties vergelijkbaar zijn met de nieuwe ATPIIIa-criteria, denken wij dat de resultaten van de huidige multivariate analyse vergelijkbaar zijn met de resultaten van de gegevensanalyse uit de andere twee studies en een werkelijke associatie weerspiegelen.

We vonden geen associatie tussen het polymorfisme 759 C/T en het metabool syndroom. Die werd wél verwacht, vanwege de herhaaldelijk in studies aangetoonde associatie tussen dit polymorfisme en antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename. Aangezien gewichtstoename een belangrijke voorspeller is voor het bereiken van de criteria van het metabool syndroom, lag zo'n associatie voor de hand [14-22]. Het feit dat dit de derde studie is waarin we wel een associatie vonden tussen prevalentie van het metabool syndroom en het polymorfisme HTR2C rs1414334, maar niet het polymorfisme 759 C/T, vereist een verklaring. Wij denken dat we te maken hebben met twee verschillende fenotypen in twee verschillende fasen van de ziekte: gewichtstoename bij het begin van de behandeling en ontwikkeling van het metabool syndroom na verloop van langere tijd.

TABEL 3
HTR2C-polymorfismen en individuele metabole parameters

Determinant ^a	HDL	TG	Buikomvang	Bloeddruk	Glucose
Aantal patiënten	161	163	170	175	130
rs3813929 (759C/T) T; OR (BI95) ^{bc}	1,46 (0,56-3,80)	2,01 (0,83-4,89)	1,24 (0,52-3,00)	1,14 (0,51-2,53)	3,40 (0,94-12,35)
rs1414334 C; OR (BI95) ^{bc}	2,59 (0,96-7,05)	2,39 (0,98-5,79)	0,97 (0,38-2,45)	1,74 (0,74-4,13)	1,41 (0,42-4,79)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; HDL: *high-density lipoprotein*; OR: *odds ratio*; TG: triglyceriden.

^a HDL-cholesterol < 1,0 mmol/L (mannen) of < 1,3 mmol/L (vrouwen) of gebruik van een statine. Triglyceriden ≥ 1,7 mmol/L of gebruik van een fibraat. Buikomvang ≥ 102 cm (mannen) of ≥ 88 cm (vrouwen). Bloeddruk ≥ 130/85 mmHg of gebruik van een antihypertensivum. Glucose (nuchter) ≥ 5,6 mmol/L of HbA_{1c} > 6,1% of gebruik van een antidiabeticum.

^b Gegevens werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ziekte duur, gebruikte antipsychotica, gewichtsverhogende medicatie, gewichtsverlagende medicatie en DSM-IV-diagnose.

^c Gegevens werden geanalyseerd met het wild-type genotype als referentie.

De studies die een associatie vonden tussen 759 C/T en antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename werden nagenoeg allemaal uitgevoerd in patiëntenpopulaties met een eerste episode van schizofrenie [14-17], die dus voor het eerst antipsychotica kregen, terwijl de studies die deze associatie niet vonden, meestal uitgevoerd werden in populaties met schizofrenie waarin reeds verschillende behandelingen gefaald hadden [19-21].

Er is behoefte aan studies waarin onderzocht wordt of het polymorfisme rs1414334 ook invloed heeft op antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename. Dit zou bij voorkeur plaats moeten vinden in de populaties van de studies waarin de associatie met 759 C/T gevonden werd [16-19]. Daarnaast zou in de behandeling-resistente populaties, van de studies waarin de relatie tussen gewichtstoename en 759 C/T-genotype niet gevonden werd, onderzocht kunnen worden of zo'n associatie er wel is met het polymorfisme rs1414334 [21-23]. Dergelijke studies kunnen verdere informatie leveren over de mogelijke invloed van het polymorfisme HTR2C rs1414334 op metabole afwijkingen door antipsychotica op korte en lange termijn.

Het is bijzonder dat twee polymorfismen die op hetzelfde HTR2C-gen liggen, resulteren in verschillende fenotypen. Dit zou kunnen impliceren dat deze polymorfismen de werking van de 5HT_{2C}-receptor verschillend beïnvloeden of een verschillende interactie aangaan met andere metabolismeregulerende systemen. Een van de mogelijke verklaringen zou kunnen liggen in een andere interactie met het leptinerge systeem, zoals gemeld in de studies van Templeman e.a., Yevtushenko e.a. en Gregoor e.a. [17, 22, 23]. Verschillen in linkage disequilibrium met andere relevante polymorfismen kunnen ook een rol spelen.

Conclusie

Deze studie levert verder bewijs voor een associatie tussen het polymorfisme HTR2C rs1414334 en het metabool syndroom. Er zijn studies nodig waarin de associatie tussen het polymorfisme rs1414334 en antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename onderzocht wordt, en dit geldt ook voor studies waarin de interactie en genetische linkage van beide HTR2C-genotypen met andere metabolismeregulerende systemen onderzocht worden. Deze studies zouden de verschillen tussen de effecten van beide polymorfismen kunnen helpen verklaren.

Wij danken GGZ Drenthe voor het verstrekken van de benodigde fondsen voor het uitvoeren van de genotyperingen.

LITERATUUR

- 1 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005 dec 1;80(1):19-32.
- 2 Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psychotic disorders in the Netherlands. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 aug;29(4):399-402.
- 3 van den Donk M, Bobbink IW, Gorter KJ, Salomé PL, Rutten GE. Identifying people with metabolic syndrome in primary care by screening with a mailed tape measure: a survey of 14,000 people in the Netherlands. *Prev Med.* 2009 apr;48(4):345-50.

- 4 de Leon J. Beyond the "hype" on the association between metabolic syndrome and atypical antipsychotics: the confounding effects of cohort, typical antipsychotics, severe mental illness, comediations, and comorbid substance use. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 apr;28(2):125-31.
- 5 Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature.* 1995 apr 6;374(6522):542-6.
- 6 Gallant DM, Bishop MP, Bishop G, O'Meallie L. U-22,394A: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1967 nov;9(11):579-81.
- 7 De Luca V, Mueller DJ, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007 okt;10(5):697-704.
- 8 Mulder H, Franke B, van der Beek-van der Aa, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 aug;27(4):338-43.
- 9 Mulder H, Cohen D, Scheffer H, et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 feb;29(1):16-20.
- 10 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 okt 25;112(17):2735-52.
- 11 Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2007 apr;24(4):333-43.
- 12 Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993 dec 1;138(11):923-36.
- 13 Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ.* 1998 apr 18;316(7139):1236-8.
- 14 Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT_{2C} receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 jul;29(6):1021-8.
- 15 Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic induced weight gain – mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol.* 2006 jul;20(4 Suppl):15-8.
- 16 Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the 759C/T polymorphism of the 5HT_{2C} receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 apr 5;134B(1):76-8.
- 17 Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 apr;15(4):195-200.
- 18 Ryu S, Cho EY, Park T, et al. 759 C/T polymorphism of 5-HT_{2C} receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 apr 13;31(3):673-7.
- 19 Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT_{2C} receptor 759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 feb 5;133B(1):97-100.
- 20 Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. 759C/T genetic variation of 5HT_{2C} receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet.* 2002 nov 30;360(9347):1790.
- 21 Park YM, Cho JH, Kang SG, et al. Lack of association between the 759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther.* 2008 feb;33(1):55-60.
- 22 Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008 jun;192(6):424-8.
- 23 Gregoor JG, Mulder H, Cohen D, et al. Combined HTR2C-LEP genotype as a determinant of obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 dec;30(6):702-5.