

## Udział polimorfizmów genetycznych w zaburzeniach metabolicznych indukowanych lekami przeciwpsychotycznymi

### The role of genetic polymorphisms in antipsychotic-induced metabolic disorders

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 3–4: 120–141

#### Adres do korespondencji:

dr Adam Wysokiński

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych

Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny

ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

tel. +48 42 675 73 72, faks +48 42 675 77 29

e-mail: adam.wysokinski@gmail.com

#### Streszczenie

Zaburzenia metaboliczne są szczególnie powszechne w populacji pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne. W grupie tej częstość ich występowania wynosi ok. 50%. Ich obecność istotnie skraca długość życia chorych przyjmujących te leki. Kluczowe znaczenie w ich rozwoju mają polekowy przyrost masy ciała i otyłość brzuszna. W zjawisku tym uczestniczą liczne mechanizmy, wśród których istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Celem publikacji jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli polimorfizmów genów regulujących homeostazę energetyczną w indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi przyroście masy ciała. Dokonano przeglądu i omówienia wyników badań z użyciem metody GWAS, badań genów receptora serotoninowego 2C, leptyny i jej receptora, receptorów H1,  $\alpha 1$  i D2 oraz szeregu innych genów regulujących metabolizm i masę ciała. Dotychczasowe wyniki wskazują na wielogenowe podłoże tego zjawiska. Ponadto wpływ poszczególnych polimorfizmów wydaje się swoisty dla poszczególnych rodzajów leków przeciwpsychotycznych. Być może umożliwi to w przyszłości tworzenie indywidualnych programów farmakoterapii, w których leczenie będzie dopasowane do profilu genetycznego pacjenta. Pozwoli to uniknąć niepożądanych następstw w postaci otyłości, zespołu metabolicznego oraz przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie udało się jednak dotychczas jednoznacznie ustalić, polimorfizmy których genów odpowiadają za polekowy przyrost masy ciała. Liczne badania mają istotne ograniczenia metodologiczne, co sprawia, że możliwość uogólniania uzyskanych rezultatów jest znacząco ograniczona. Konieczne są dalsze, właściwie zaprojektowane próby.

**Słowa kluczowe:** środki przeciwpsychotyczne, zespół metaboliczny, polimorfizm genetyczny.

#### Abstract

Metabolic disorders are particularly common in patients treated with antipsychotic agents. Their incidence in this group is almost 50%. The presence of these disorders significantly reduces the life-span of patients taking these drugs. Treatment-induced body weight gain and abdominal obesity play a key role in the development of these disorders. Various mechanisms participate in this phenomenon and genetic factors are crucial for this process. The objective of this paper is to present the current state of knowledge on the role of genetic polymorphism of genes regulating energy homeostasis in treatment-induced weight gain. The results of genome-wide association studies (GWAS), as well as studies of serotonin 2C receptor, leptin and its receptor, H1,  $\alpha 1$  and D2 receptors and other genes involved in the regulation of metabolism and body weight are reviewed and discussed. Current data indicate a multigenic character of this phenomenon. Moreover, the role of particular polymorphisms seems to be specific for individual antipsychotics. In the future this would enable custom tailored drug treatment programmes, in which therapy would be customized according to the patient's genetic profile. This will allow unnecessary adverse complications to be avoided in the form of obesity, metabolic syndrome and preterm death due to cardiovascular disorders. However, so far attempts have not established unambiguously which polymorphisms are responsible for treatment-induced weight gain. Numerous studies have significant methodological limitations, thus restricting the possibility to generalize their results. Further, appropriately designed studies are required.

**Key words:** antipsychotic agents, metabolic syndrome, genetic polymorphism.

## Wstęp

Żyjemy w epoce epidemii otyłości. Szacunkowe dane wskazują, że w krajach rozwiniętych otyłość i nadwaga występują u ponad 2/3 mieszkańców (Flegal i wsp. 2010). W Polsce problem ten dotyczy również ponad 50% populacji (Zdrojewski i wsp. 2004). Uważa się, że główną przyczyną nadmiernej masy ciała jest nieprawidłowa wysokokaloryczna dieta oraz niski poziom aktywności fizycznej. Problem otyłości dotyczy w szczególności osób przyjmujących przewlekłe leki psychotropowe, gdyż jak się obserwuje, w populacji tej częstość występowania otyłości oraz towarzyszących zaburzeń metabolicznych jest istotnie większa niż w populacji ogólnej. Wpływ farmakoterapii na zaburzenia metaboliczne jest najlepiej poznany u osób ze schizofrenią, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (Rummel-Kluge i wsp. 2010). Problem ten dotyczy jednak również pacjentów z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubiegunowymi (Wysokiński i Kłoszewska 2011). Tycie wywiera niekorzystny wpływ na stan somatyczny i psychiczny pacjentów. Istotnym następstwem jest spadek jakości życia, proporcjonalny do wielkości przyrostu masy ciała. Ponadto nadmierny przyrost masy ciała stanowi istotny problem medyczny ze względu na kluczową rolę, jaką odgrywa otyłość (szczególnie brzuszna) w rozwoju zespołu metabolicznego.

Zespół metaboliczny (*metabolic syndrome* – MeS) stanowi złożone zaburzenie endokrynologiczne, w przebiegu którego współwystępują otyłość brzuszna (centralna), insulinooporność lub cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej (Wysokiński i wsp. 2007). W ten sposób otyłość wyraźnie zwiększa częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych oraz istotnie i w różnych mechanizmach pośrednich skraca długość życia chorych (Wysokiński i wsp. 2009), powoduje również istotne implikacje psychologiczne (Talarowska i wsp. 2008). Somatyczne powikłania otyłości indukowanej farmakoterapią sprawiają, że długość życia pacjentów ze schizofrenią jest średnio o 20 lat krótsza w porównaniu z populacją ogólną.

## Metodologia

Celem niniejszej publikacji jest analiza udziału czynników genetycznych w indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi (głównie drugiej generacji – atypowymi) przyroście masy ciała. W tym celu dokonano przeglądu piśmiennictwa zawartego w bazie danych Medline/PubMed.

Przeszukano odnośne artykuły opublikowane w latach 1990–2011. Użyto następujących słów kluczowych: *metabolic syndrome* (zespół metaboliczny), *obesity* (otyłość), *abdominal obesity* (otyłość brzuszna), *weight gain* (przyrost masy ciała), *antipsychotics* (leki przeciwpsychotyczne), *clozapine* (klozapina), *olanzapine* (olanzapina), *quetiapine* (kwetiapina), *risperidone* (rysperydon), SNP oraz *single nucleotide polymorphism* (polimorfizm pojedynczego nukleotydu). Znalaziono w ten sposób ponad 100 pozycji piśmiennictwa, które przeanalizowano pod kątem przedstawianego problemu badawczego.

## Czynniki genetyczne otyłości

Od dłuższego czasu wiadomo, że występowanie otyłości może mieć uwarunkowania genetyczne. W 1998 r. dwie grupy badaczy odkryły, że mutacje typu zmiana ramki odczytu genu MC4R, kodującego receptor typu 4 dla melanonkortyny, mogą być związane z dziedziczną autosomalnie dominującą otyłością, odpowiadającą za 5–6% wszystkich przypadków otyłości pierwotnej (Vaisse i wsp. 1998; Yeo i wsp. 1998). Ponadto mutacje genu MC4R mogą być związane z innymi zaburzeniami metabolicznymi. W dwóch dużych badaniach opierających się na metodzie skanowania całego genomu stwierdzono, że obecność mutacji oznaczonej numerem rs17782313 jest związana z większą masą ciała, większą zawartością tłuszczu w organizmie oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości (Loos i wsp. 2008), natomiast obecność mutacji rs12970134 zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości brzusznej oraz, niezależnie, oporności na insulinę (Chambers i wsp. 2008). Ponadto szereg mutacji w obrębie genu kodującego proopiomelanokortynę (POMC), będącą ważnym substratem w syntezie substancji regulujących homeostazę energetyczną, jest związanych z występowaniem otyłości. Ich szczegółowe omówienie wykracza poza zakres niniejszej pracy. Dokładną ich analizę przedstawia publikacja autorstwa Farooqi i O’Rahilly’ego (2006).

Obok licznych genów wpływających na regulację masy ciała, wiele czynników genetycznych pośredniczy swoiście w przyroście masy ciała indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi. W 2001 r. Theisen i wsp. opisali parę monozygotycznych bliźniąt chorych na schizofrenię, u których w trakcie trwającego 16 miesięcy i 22 miesiące leczenia klozapiną w dawce maksymalnej odpowiednio 500 mg i 450 mg na dobę doszło do zwiększenia masy ciała o 38 kg i 40 kg

(Theisen i wsp. 2001). Ponadto u obydwu pacjentów doszło do rozwoju kompulsywnego objadania się (*binge eating disorder* – BED) oraz występowało osłabione uczucie sytości. Podobną obserwację przeprowadzili Wehmeier i wsp. (2005). Autorzy ci opisali parę monozygotycznych bliźniąt, u których w trakcie 5-letniego okresu leczenia kłozapiną doszło do przyrostu masy ciała o 53,1 kg oraz 48,2 kg. W 2010 r. Gebhardt i wsp. przedstawili badanie, w którym oceniono rolę czynników genetycznych w przyroście masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną i rysperydonem. W badaniu uczestniczyło 7 par bliźniąt monozygotycznych oraz 12 par rodzeństwa nieidentycznego genetycznie. Autorzy wykazali, że udział czynników genetycznych w przyroście masy ciała indukowanym atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wynosi od 60% do 80% (Gebhardt i wsp. 2010).

Przedmiotem licznych badań jest związek polimorfizmów genetycznych, głównie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP), z otyłością powstającą w wyniku przyjmowania wybranych leków psychotropowych, a także z innymi następstwami metabolicznymi. Poniżej przedstawiono przegląd najważniejszych rezultatów badań, część z nich przyniosła niejednoznaczne, często sprzeczne wyniki. Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na ten temat zawarto w tabeli 1.

## Badania wielogenowe

Adkins i wsp. przeprowadzili analizę asocjacyjną całego genomu (*genome-wide association study* – GWAS) u 738 uczestników badania CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) (Adkins i wsp. 2011). Stosując macierze DNA, dokonano genotypowania 665 439 polimorfizmów typu SNP, z czego po przeprowadzeniu analizy jakości do analizy statystycznej włączono 492 900 SNP. Tę dużą grupę polimorfizmów oceniono w kontekście szeregu parametrów metabolicznych monitorowanych w badanej populacji pacjentów leczonych rysperydonem, olanzapiną, kłozapiną, kwetiapiną, zyprazydonem oraz perfenazyną przez co najmniej 18 miesięcy. Dokonano pomiarów wartości wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), współczynnika talia–biodro (*waist-hip ratio* – WHR), ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz szeregu parametrów laboratoryjnych: stężeń glukozy, hemoglobiny A<sub>1c</sub>, triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji HDL i LDL. Zebrane dane ujawniły szereg swoistych dla poszczególnych leków zależności pomiędzy wybranymi mutacja-

mi a poszczególnymi zmiennymi. Najsilniejszy związek wykazano pomiędzy mutacją rs1568679 genu MEIS2 (*Meis homeobox 2*) a wpływem rysperydonu na wartość BMI, obwód bioder i talii oraz ciśnienie tętnicze. Kolejne zależności stwierdzono pomiędzy mutacjami rs1967256 oraz rs11954387 genu GPR98 (*G protein-coupled receptor 98 precursor*) a wpływem olanzapiny na stężenie glukozy oraz hemoglobiny A<sub>1c</sub>. Polimorfizm rs13224682 genu PRKAR2B (*protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, beta*) był związany z wpływem olanzapiny i kłozapiny na stężenie triglicerydów. W przypadku leczenia perfenazyną na stężenie triglicerydów wpływały polimorfizmy rs17651157 i rs10502661 genu FHOD3 (*formin homology 2 domain containing 3*).

Drugie badanie, w którym zastosowano metodę macierzy DNA, zostało opublikowane przez Tiwari i wsp. W pracy tej przedstawiono wyniki analizy farmakogenetycznej, w której oceniono metodą GWAS 1084 polimorfizmy typu SNP w 31 różnych genach regulujących homeostazę energetyczną (Tiwari i wsp. 2011). Analizą objęto 732 uczestników badania CATIE. Stwierdzono, że 3 mutacje były związane z istotnym przyrostem masy ciała po upływie 120 dni leczenia: rs2237988 genu KCNJ11 (*potassium channel, inwardly rectifying subfamily J member 1*), rs13269119 genu SLC30A8 (*solute carrier family 30 member 8*) oraz rs9922047 genu FTO (*fat mass and obesity associated*). Czwararty polimorfizm – rs4712595 – genu CDKAL1 (*CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like*) może być związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego, ale nie wywiera bezpośredniego wpływu na masę ciała. Co ważne, stwierdzone zależności nie miały charakteru swoistego dla któregoś z leków.

de Leon i wsp. zastosowali technikę macierzy DNA do oceny udziału czynników genetycznych w powstawaniu zaburzeń lipidowych w trakcie terapii lekami przeciwpsychotycznymi (de Leon i wsp. 2008). W tym celu zbadali 165 pacjentów przyjmujących olanzapinę, kwetiapinę lub chloropromazynę. Grupę kontrolną stanowiło 192 pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne (rysperydon, zyprazydon, aripiprazol lub klasyczne leki przeciwpsychotyczne inne niż chloropromazyna). Część pacjentów przyjmowała jednocześnie kilka leków przeciwpsychotycznych (autorzy nie podali dokładnych danych). Dokonano poprzecznej, jednorazowej oceny parametrów lipidowych oraz otyłości na podstawie pomiaru wartości BMI, obwodu talii oraz przy użyciu

**Tabela 1.** Udział polimorfizmów genetycznych w indukowanych lekami przeciwpsychotycznymi zaburzeniach metabolicznych

Badanie	Badane mutacje	Lek(i)	Wynik
Adkins i wsp. (2011)	492 000 różnych SNP	CLO, RIS, OLA, QUE, ZIP, PERF	MEIS2 rs1568679: ↑BMI, ↑WHR, ↑ryzyka HA dla RIS GPR98 rs1967256 i rs11954387: ↑[GLU], ↑HbA <sub>1c</sub> dla OLA PRKAR2B rs13224682: ↑[TGA] dla CLO, OLA FHOD3 rs17651157 i rs10502661: ↑[TGA] dla PERF
Tiwari i wsp. (2011)	31 genów, 1084 SNP	CLO, OLA, QUE, RIS, ZIP, PERF	KCNJ11 rs2237988 allel T: ↑m.c. SLC30A8 rs13269119 allel G: ↑m.c. FTO rs9922047 allel C: ↑m.c. CDKAL1 rs4712595 allel C: ↑ryzyka DM2
de Leon i wsp. (2008)	384 różne SNP	MIX	TGF-β1 rs1800471 (R25P): ↑[TGA] dla OLA, QUE, CHP ACC-α rs2229416 (Q604Q): ↑[TGA] dla OLA, QUE, CHP PECAM-1 rs4072032 (intron 1): ↑[TGA] dla OLA, QUE, CHP NPY rs1468271 (intron 1): ↑[CHOL] dla OLA, QUE, CHP ACC-β rs2241220 (L1582L): ↑[CHOL] dla OLA, QUE, CHP AGT rs4762 (M207T): ↑[CHOL] dla OLA, QUE, CHP
Diaz i wsp. (2009)	384 różne SNP	MIX	ACC-α rs1266175, rs12453407 i rs9906543: ↑[TGA] dla OLA, QUE, CHP
Basile i wsp. (2001)	HTR2C: rs6318 (68G>C, Ser23Cys) HTR2A: polimorfizm powtórzeń CAn HTR1A: T102C, His452Tyr HRI: niefunkcjonalny polimorfizm promotora HR2: G1018A ADRA1A: rs1048101 (Arg347Cys) ADRB3: rs4994 (Trp64Arg) CYPIA2: C → A w intronie 1 TNFA: G-308A	CLO	genotyp HTR2C rs6318(Ser;Ser) u kobiet lub allel 23Ser u mężczyzn: ↑m.c. genotyp ADRA1A rs1048101(Cys;Cys): ↓m.c. genotyp ADRB3 rs4994(Trp;Trp): ↓m.c. genotyp TNFA -308A/A: ↑m.c.
Lane i wsp. (2006)	10 genów, 15 SNP	RIS	genotypy 5HT2A 102T/C, 5HT2C rs3813929(C;T), 5HT6 267C/T, BDNF 66Val/Met, CYP2D6 188C/T: ↑m.c.
Ujike i wsp. (2008)	21 różnych SNP	OLA	allele HTR2A 102T, GNB3 825T, HTR2C 23Cys: ↑m.c. genotyp ADRB3 64Arg/Arg: ↑m.c.
Reynolds i wsp. (2002)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	MIX	allel HTR2C -759C: ↑m.c.
Reynolds i wsp. (2003)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	CLO	allel HTR2C -759T: ↓m.c.
Ellingrod i wsp. (2005)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	OLA	allel HTR2C -759T: ↓m.c.
Godlewska i wsp. (2009)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C)	OLA	allele HTR2C -759T i HTR2C -697C: ↓m.c.
Müller i wsp. (2005)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	CLO	allel HTR2C -759T: ↓m.c.

Tabela 1. cd.

Badanie	Badane mutacje	Lek(i)	Wynik
Ryu i wsp. (2007)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	MIX	allel HTR2C -759T: ↓ m.c.
Sicard i wsp. (2010)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C), rs498207 (-1165A/G), rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys)	MIX	allel HTR2C -759C: ↑ m.c.
Gunes i wsp. (2009)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C), rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys) HTR2A: -1438A>G, 102T/C, His452Tyr	OLA, CLO	haplotyp HTR2C [-759C, -697C, 235Ser]: ↑ m.c. dla OLA w porównaniu z [-759T, -697C, 23Cys] haplotyp HTR2C [-759C, -697G, 23Cys]: ↑ m.c. dla CLO haplotyp HTR2A [-1438A, 102T, 452Tyr]: ↓ [peptydu C] dla OLA
Mulder i wsp. (2007)	HTR2C: HTR2C:c.1-142948(GT)n, rs3813928 (-997G/A), rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C), rs1414334 (C>G)	MIX	rs518147, rs1414334, HTR2C:c.1-142948(GT)n: ↑ ryzyka MeS
Mulder i wsp. (2009)	HTR2C: HTR2C:c.1-142948(GT)n, rs3813928 (-997G/A), rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C), rs1414334 (C>G)	MIX	HTR2C:c.1-142948(GT)n, rs1414334: ↑ ryzyka MeS rs1414334 allel C: ↑ ryzyka MeS dla CLO i RIS
De Luca i wsp. (2007)	HTR2C: rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys), rs3813929 (-759C/T), motyw (GT)12-18/(CT)4-5	MIX	brak wpływu
Theisen i wsp. (2004)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	CLO	brak wpływu
Park i wsp. (2008)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	OLA	brak wpływu
Kuzman i wsp. (2008)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T) MDR1: rs2032582 (2677G>T), rs1045642 (3435C>T)	OLA, RIS	genotyp HTR2C rs3813929(C;T): brak wpływu allel HTR2C 2677T i 3435T: ↑ m.c. dla RIS
Bai i wsp. (2011)	HTR2C: rs521018, rs498177, rs2192371, rs5988072, rs12833104, rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys)	CLO, OLA, RIS	genotyp HTR2C rs498177(C;C): ↑ ryzyka MeS dla CLO u kobiet
Buckland i wsp. (2005)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T), rs3813928 (-997G/A), rs3834996 (-1028GT12/GT15/16), rs498207 (-1165A/G)	-	allel -759C: ↓ ekspresji HTR2C
Opgen-Rhein i wsp. (2010)	HTR2C: rs498207 (-1165A/G), rs3813928 (-997G/A), rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys), rs3813929 (-759C/T) INSIG2: rs17587100, rs10490624, rs17047764, rs7566605 LEP: rs7799039	MIX	HTR2C rs498207, rs3813928, rs3813929: ↑ m.c.
Skelly i wsp. (2007)	INSIG2: rs7566605	OLA, QUE, RIS, ZIP, CLO, PERF	brak wpływu
Le Hellard i wsp. (2009)	44 różne SNP	MIX	INSIG2 rs17587100, rs10490624, rs17047764: ↑ m.c.
Tiwari i wsp. (2010c)	INSIG2 rs17587100, rs10490624, rs17047764, rs7566605	CLO, RIS, OLA, HAL	brak wpływu

Tabela 1. cd.

Yevtushenko i wsp. (2008)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T) LEP: rs7799039 (G-2548A)	CLO, OLA, RIS, AMI, FGA, MIX	kombinacja genotypów HTR2C rs3813929(C;C) i LEP rs7799039(A;A): ↓ m.c.
Templeman i wsp. (2005)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T) LEP: rs7799039 (G-2548A)	MIX	allel HTR2C -759T: ↓ m.c. genotyp LEP rs7799039(A;G): ↑ m.c.
Fernandez i wsp. (2010)	LEP: rs7799039 (G-2548A) LEPR: rs1137101 (Q223R)	CLO	genotyp LEPR 223Q/Q: ↓ [TGA] dla CLO, lepsza odpowiedź na metforminę genotyp LEP rs7799039(G;G): lepsza odpowiedź na metforminę
Gregoor i wsp. (2009)	LEP: rs7799039 (G-2548A) LEPR: rs1137101 (Q223R)	MIX	allel LEPR 223R: ↓ m.c.
Gregoor i wsp. (2010)	LEP: rs7799039 (G-2548A) LEPR: rs1137101 (Q223R) HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	MIX	allele LEPR 223R i LEP -2548G: ↓ stosunku CHOL/HDL
Gregoor i wsp. (2011)	LEP: rs7799039 (G-2548A) LEPR: rs1137101 (Q223R) HTR2C: rs3813929 (-759C/T)	MIX	allel LEPR 223R: ↑ m.c.
Kang i wsp. (2008)	LEP: rs7799039 (G-2548A)	OLA	genotyp LEP rs7799039(A;A): ↑ m.c.
Zhang i wsp. (2003)	LEP: rs7799039 (G-2548A)	RIS, CHP	genotyp LEP rs7799039(A;A): ↑ m.c., ↑ wielkości podskórnej tkanki tłuszczowej
Hyun i wsp. (2010)	LEP: rs7799039 (G-2548A)	CLO	genotyp LEP rs7799039(A;A): ↓ wyjściowego BMI genotyp LEP rs7799039(G;G): ↑ wyjściowego BMI
Mou i wsp. (2008)	LEP: rs7799039 (G-2548A)	RIS, CHP	genotyp LEP rs7799039(A;A): ↑ m.c.
Zhang i wsp. (2007)	LEP: rs7799039 (G-2548A)	CLO	genotyp LEP rs7799039(A;A): ↑ m.c. u mężczyzn
Eillingrod i wsp. (2007)	LEP: -1548G/A LEPR: rs1137101 (Q223R)	OLA	≥ 1 allel G w obu genach + [OLA] > 20,6 ng/ml: ↑ m.c.
Śrivastava i wsp. (2008)	4 geny, 14 SNP	OLA	genotyp LEP rs4731426(C;G): ↑ m.c.
Perez-Iglesias i wsp. (2010)	FTO: rs9939609 SH2B1: rs7498665 LEP: rs7799039 LEPR: rs1137101	HAL, OLA, RIS, ZIP, ARI, QUE	genotyp FTO rs9939609(A;A): większa m.c. przed leczeniem
Vehof i wsp. (2011)	HRI: rs346070, rs346074 M3R: rs3738435	CLO, RIS, OLA, QUE, ARI, MIX, FGA	haplotyp HRI rs346074-rs346070 A-T: 3-krotnie większe ryzyko ↑ m.c. dla CLO, OLA, QUE
Hong i wsp. (2002)	HRI: Glu349Asp	CLO	brak wpływu
Wang i wsp. (2005a)	ADRA2A: rs1800544 (-1291C>G)	CLO	genotyp ADRA2A rs1800544(C;C): ↓ m.c. w populacji azjatyckiej
Sickert i wsp. (2009)	ADRA2A: rs1800544 (-1291C>G)	CLO, OLA	allel ADRA2A -1291C: ↑ m.c. w populacji europejskiej

Tabela 1. cd.

Badanie	Badane mutacje	Lek(i)	Wynik
Park i wsp. (2006)	ADRAZA: rs1800544 (-1291C>G)	OLA	allel ADRAZA -1291G: ↑ w populacji azjatyckiej
Lenicz i wsp. (2010)	DRD2: rs1799732 (-141C ins/del)	RIS, OLA	DRD2 rs1799732 del: ↑ m.c.
López-Rodríguez i wsp. (2011)	DRD2: rs1800497 (TaqIA) DRD3: rs6280 (Ser9Gly)	OLA, RIS, QUE	DRD2 rs1800497 wariant A1: ↑ [PRL]
Herken i wsp. (2009)	PPAR: Pro12Ala	OLA	genotyp PPAR Pro/Ala: ↑ m.c.
Wang i wsp. (2005b)	GNB3: rs5443 (825C/T)	CLO	genotyp GNB3 rs5443 (T:T): ↑ m.c.
Tsai i wsp. (2004)	GNB3: rs5443 (825C/T) ADRB3: Trp64Arg	CLO	brak wpływu
Park i wsp. (2009)	GNB3: rs5443 (825C/T)	OLA	brak wpływu
Ruaño i wsp. (2007)	29 SNP, 13 genów	OLA, RIS	genotyp APOA4 rs5092(A;G) lub (A;A): ↓ m.c. dla OLA genotyp APOE rs7412(C/C) lub (C:T): ↑ m.c. dla OLA genotyp SCARB1 rs4765623(C;C) lub (C;T): ↑ m.c. dla OLA genotyp LEPR rs8179183(C;G) lub (G;G): ↓ m.c. dla RIS genotyp PON1 rs705381(C;T) lub (T:T): ↓ m.c. dla RIS genotyp Y5R rs6837793(A;G) lub (G;G): ↑ m.c. dla RIS
Smith i wsp. (2008)	APOC3: 3288C/G, 1100C/T APOA5: -1131T/C, 56C>G LPL: Ser447X	CLO, OLA, RIS, FGA	allel APOA5 -1131C: ↑ [CHOL] dla FGA allel APOA5 56C: ↑ [CHOL] dla RIS haplotyp APOA5 C-G: ↓ [CHOL] dla CLO, OLA, ↑ [CHOL] dla FGA allel APOC3 1100T lub haplotyp APOC3 T-G: ↓ [TGA] dla CLO, OLA haplotyp APOC3 C-C: ↑ [TGA] dla CLO, OLA
Tiwari i wsp. (2010b)	CNR1: 20 różnych SNP	CLO, OLA, RIS, HAL	CNR1 rs806378 allel T: ↑ m.c. dla CLO, OLA
Monteleone i wsp. (2010)	CNR1: rs1049353 (1359G/A) FAAH: 385C/A (Pro129Thr)	CLO, OLA, RIS, QUE, HAL	allel FAAH 385A: ↑ m.c.
Moons i wsp. (2011)	MC3R: rs3746619 PER2: rs934945 SDC3: rs4949184, rs2282440 LEPR: rs8179183 NR3C1: rs6190, rs6195, rs6196 (N766N), rs258751	MIX	NR3C1 rs6196 allel G: ↓ BMI, ↓ WHR
van Winkel i wsp. (2010)	MTHFR: rs1801131 (A1298C), rs1801133 (C677T)	MIX	allel MTHFR 1298C: ↑ ryzyka MeS
Ellingrod i wsp. (2008)	MTHFR: rs1801131 (A1298C), rs1801133 (C677T)	MIX	allel MTHFR 677T: ↑ ryzyka MeS
Wang i wsp. (2010)	TNFA: rs1800629 (-308G>A)	CLO	genotyp TNFA rs1800629(G;G): ↑ m.c.

Tabela 1. cd.

Bozina i wsp. (2007)	SERT: SERTPR I/s, SERTin2 I/s	OLA	genotyp SERTPR I/s lub s/s u kobiet: ↑ m.c.
Chagnon i wsp. (2007)	PMCH: rs7973796 (-4825A/G), rs1111201	MIX	allel PMCH -4825G: ↑ m.c. dla OLA (< 50. roku życia)
Melkersson i wsp. (2010)	HTR2A: -1438A>G, -783A>G, 102T/C, rs6314 (H452Y, His452Tyr)	OLA, CLO	haplotyp HTR2A [-1438A, -783A, 102T, 452Tyr]: ↓ [peptydu C]
Kuzman i wsp. (2011)	HTR2C: rs3813929 (-759C/T) MDR1: rs2032582 (2677G>T), rs1045642 (3435C>T)	OLA, RIS	allel HTR2C -759T: ↑ ryzyka otyłości, ↑ [glukozy], ↑ [TGA] allele MDR1 2677T i 3435T: ↑ [glukozy] dla OLA
Ono i wsp. (2011)	GIP: rs10423928	OLA	GIP rs10423928 allel A: ↑ ryzyka hiperinsulinemii
Müller i wsp. (2005)	SNAP-25: Ddel, MnlI, Tail	CLO, OLA, RIS, HAL	brak wpływu
Tiwari i wsp. (2010a)	12 polimorfizmów CCK, CCKA, CCKB	MIX	genotyp CCKB rs2929183(A:A): ↓ m.c. dla CLO lub OLA
Melkersson i wsp. (2007)	CYP1A2 CYP2D6	CLO	warianty CYP1A2 *1C and *1D: ↑ ryzyka insulinooporności

ACC- $\alpha$  – karboksylaza acetylo-CoA  $\alpha$ ; ACC- $\beta$  – karboksylaza acetylo-CoA  $\beta$ ; ADRA1A – receptor adrenergiczny  $\alpha 1A$ ; ADRA2A – receptor adrenergiczny  $\alpha 2A$ ; ADRB3 – receptor adrenergiczny  $\beta 3$ ; AGT – inhibitor proteinazy angiotensynogenu; APOA4 – apolipoproteina A4; APOC3 – apolipoproteina C3; APOE – apolipoproteina E; CCK – cholecystokina; CCKA – receptor cholecystokiny A; CCKB – receptor cholecystokiny B; CDKALI – CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like; CYP1A2 – cytochrom P450 1A2; CYP2D6 – cytochrom P450 2D6; DRD2 – receptor dopaminowy D2; DRD3 – receptor dopaminowy D3; FHOD3 – formin homolog 3; FTO – fat mass and obesity associated; GIP – glukozależny peptyd insulinotropowy; GNB3 – podjednostka 3 białka G; GPR98 – G protein-coupled receptor 98 precursor; HRI – receptor histaminowy H1; HR2 – receptor histaminowy H2; HTR2A – receptor serotoninowy 5HT2A; HTR2C – receptor serotoninowy 5HT2C; INSIG2 – insulin-induced gene 2; KCN11 – potassium channel inwardly rectifying subfamily 1, member 1; LEP – leptyna; LPL – lipaza lipoproteinowa; M3R – receptor muskarynowy M3; MC3R – receptor melanokortyny 3; MDR1 – multidrug-resistant protein; MEIS2 – Meis homeobox 2; MTHFR – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa; NPY – neuropeptyd Y; NR3C1 – nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1; PECAM-1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1; PER2 – period 2; SDC3 – syndekan 3; PMCH – pro-hormon koncentrujący melanine; PONI – paraoskonaza 1; PPAR – receptor aktywowany przez proliferacyjny peroksysonom; PRKAR2B – protein kinaza, cAMP-dependent, regulatory, type II, beta; SCAR1 – receptor typu B klasy scavenger; SERT – transporter serotoniny; SERTin2 – wariant genetyczny w intronie 2 genu SERT; SERTPR – polimorfizm promotora genu SERT; SH2BI – Src homology 2; SLC30A8 – Solute carrier family 30, member 8; SNAP-25 – synaptofosomal-associated protein of 25 kDa; TGF- $\beta 1$  – transformujący czynnik wzrostu 1; TNFA – czynnik martwicy guza TNF- $\alpha$ ; Y5R – receptor Y5 dla NPY ARI – arypiprazol; CHP – chlorpromazyne; CLO – klozapina; FGA – leki przeciwpsychotyczne I generacji; HAL – haloperidol; MIX – różne leki przeciwpsychotyczne (w tym politerapia); OLA – olanzapina; PERF – perfenazyne; QUE – kwe-tiapina; RIS – rysperydon; ZIP – zyprazydon  
m.c. – masa ciała; MeS – zespół metaboliczny; PRL – prolaktyna; TGA – triglicerydy; WHR – wskaźnik talia-biodro



bioimpedancji elektrycznej. Do oceny genetycznej wykorzystano mikromacierz zawierającą 384 polimorfizmy SNP 215 różnych genów. Stwierdzono, że polimorfizmy 3 różnych genów: transformującego czynnika wzrostu  $\beta 1$  (*transforming growth factor  $\beta 1$*  – TGF- $\beta 1$ ), karboksylazy acetylo-CoA  $\alpha$  (*acetyl-coenzyme A carboxylase  $\alpha$*  – ACC- $\alpha$ ) oraz białka adhezyjnego PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule 1*), mogą być związane z występowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów w trakcie leczenia olanzapiną, kwetiapiną lub chloropromazyną. Polimorfizmy 3 innych genów: neuropeptydu Y (*neuropeptide Y* – NPY), karboksylazy acetylo-CoA  $\beta$  (*acetyl-coenzyme A carboxylase  $\beta$*  – ACC- $\beta$ ) oraz inhibitora proteiny angiotensynogenu (*angiotensinogen proteinase inhibitor* – AGT), były związane z obecnością hipercholesterolemii u osób przyjmujących te leki. Badając tę samą grupę chorych, Diaz i wsp. zidentyfikowali 3 dalsze polimorfizmy genu ACC- $\alpha$  (rs1266175, rs12453407 oraz rs9906543), związane z występowaniem hipertriglicydemii u pacjentów przyjmujących olanzapinę, kwetiapinę lub chloropromazynę (Diaz i wsp. 2009).

Basile i wsp. zbadali udział 10 polimorfizmów 9 różnych genów w rozwoju polekowej otyłości u 80 pacjentów przyjmujących klopazynę (Basile i wsp. 2001). Badanym fenotypem był przyrost masy ciała po 6 tygodniach leczenia. Analizowano polimorfizmy następujących genów: receptor serotoninowy 5HT2C (Cys23Ser), 5HT2A (polimorfizm powtórzeń CAn) oraz 5HT1A (T102C i His452Tyr), receptory histaminowe H1 (niefunkcjonalny polimorfizm promotora) i H2 (G1018A), receptory adrenergiczne  $\alpha 1A$  (Arg347Cys) i  $\beta 3$  (Trp64Arg), cytochrom P450 CYP1A2 (polimorfizm C  $\rightarrow$  A w intronie 1) oraz cytokina TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ ; *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (G-308A). Stwierdzono istnienie trendu dla polimorfizmów następujących genów: ADRA1A (receptor  $\alpha 1A$ ), ADRB3 (receptor  $\beta 3$ ), TNFA (TNF- $\alpha$ ) oraz HTR2C (receptor 5HT2C). Największy przyrost masy ciała wystąpił u nosicieli genotypu Arg/Cys genu ADRA1A. Z kolei u nosicieli genotypu Trp/Trp genu ADRB3 przyrost masy ciała był najmniejszy w porównaniu z nosicielami genotypów Trp/Arg lub Arg/Arg tego polimorfizmu. Genotyp A/A genu TNFA był związany z ponad 3-krotnie większym przyrostem masy ciała w porównaniu z genotypami A/G lub G/G tego genu. Masa ciała mężczyzn będących hemizygotami lub kobiet będących homozygotami pod względem

allelu serynowego (Ser/Ser) genu HTR2C (gen ten leży na chromosomie X) zwiększyła się niemal 2-krotnie w porównaniu z mężczyznami będącymi hemizygotami allelu Cys oraz kobietami o genotypie Cys/Cys lub Cys/Ser. Ze względu na małą liczebność badanej grupy autorzy zdecydowali się jednak nie wyciągać końcowych wniosków, zakładając, że konieczne są dalsze badania na większej populacji.

Podobne badanie zostało opublikowane przez Lane i wsp. Autorzy ci zbadali 123 pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii leczonych rysperydonem w monoterapii przez okres do 42 dni (Lane i wsp. 2006). Zbadano 15 wariantów 10 różnych genów [receptory 5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6, D1, D2, D3,  $\alpha 1A$ , czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) oraz cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)]. Wykazano, że na przyrost masy ciała – oprócz płci, wieku, początkowej masy ciała, długości i skuteczności leczenia – wpływ miały następujące polimorfizmy: 5HT2A 102T/C, 5HT2C 759C/T, 5HT6 267C/T, BDNF 66Val/Met oraz CYP2D6 188C/T.

Ujike i wsp. wykazali wieloczynnikowe podłoże indukowanego olanzapiną przyrostu masy ciała (Ujike i wsp. 2008). Spośród 21 przebadanych *loci* różnych genów (receptory dopaminowe, serotoninowe, histaminowe i adrenergiczne, cytokina TNF- $\alpha$ , grelina, adiponektyna, PPAR- $\gamma 2$ ), 4 polimorfizmy okazały się wpływać na zwiększony przyrost masy ciała: HTR2A allel 102T, GNB3 allel 825T, HTR2C allel 23Cys oraz ADRB3 genotyp 64Arg/Arg.

## Receptor 5-HT2C

Spośród różnych badanych genów najczęściej uwagi zwraca się na gen receptora serotoninowego 5-HT2C (HTR2C). Gen ten znajduje się na chromosomie X, w związku z czym dziedziczenie alleli wygląda odmiennie u obojga płci. Liczne badania potwierdzają, że mutacje w obrębie tego genu mogą mieć istotny związek z otyłością (McCarthy i wsp. 2005). Ponadto szereg dowodów wskazuje na związek pomiędzy mutacjami w obrębie genu HTR2C a przyrostem masy ciała indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi (Ellingrod i wsp. 2005; Miller i wsp. 2005; Reynolds i wsp. 2002; Templeman i wsp. 2005). Z drugiej strony, istnieją doniesienia o braku związku pomiędzy mutacjami receptora 5HT2C a otyłością. W dużym ( $n = 4978$ ) badaniu Vimalleswaran i wsp. ocenili 6 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genu

HTR2C. Dodatkowo polimorfizm rs3813929 (-759C/T) został zbadany u 16 003 uczestników badania EPIC-Norfolk. Wybrane polimorfizmy analizowano odnośnie do ich związku z otyłością lub zaburzeniami psychicznymi. Jedynie dla allelu T mutacji rs3813929 stwierdzono związek z nieznacznie wyższą wartością wskaźnika BMI (0,23 kg/m<sup>2</sup>). Ponadto zależność ta była na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,051$ ) (Vimalaswaran i wsp. 2010). W jednej z ważniejszych prac przeglądowych na temat farmakogenetyki i farmakogenomiki schizofrenii Arranz i de Leon wskazują, że dla polimorfizmu tego uzyskano najistotniejsze wyniki (Arranz i de Leon 2007). Również Tybura i wsp. w opublikowanej w 2012 r. analizie roli czynników farmakogenetycznych w leczeniu schizofrenii przychylają się do zdania, że polimorfizm -759C/T genu HTR2C może odgrywać kluczową rolę w indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi przyroście masy ciała (Tybura i wsp. 2012).

Reynolds i wsp. jako pierwsi potwierdzili, że obecność allelu -759C mutacji rs3813929 (-759C/T) genu HTR2C może się przyczyniać do indukowanego lekami przeciwpsychotycznymi przyrostu masy ciała (Reynolds i wsp. 2002). Autorzy ci rok później potwierdzili, że w grupie 32 pacjentów pochodzenia chińskiego obecność allelu -759T była związana z istotnie mniejszym przyrostem masy ciała w trakcie leczenia kłozapiną przez 6 tygodni (Reynolds i wsp. 2003). Ellingrod i wsp. wykazali, że obecność allelu -759T może chronić przed otyłością indukowaną leczeniem olanzapiną (Ellingrod i wsp. 2005). W trwającej 6 tygodni obserwacji uczestniczyło 42 pacjentów w fazie ostrej psychozy schizofrenicznej, którzy otrzymywali olanzapinę w dawce do 20 mg/dobę. Analiza wykazała, że odsetek osób, które nie przekroczyły przyjętego za istotny 10-procentowego przyrostu masy ciała, był istotnie mniejszy w grupie nosicieli allelu T w porównaniu z grupą nosicieli allelu C [odpowiednio 0/15 (100%) oraz 11/27 (40,7%),  $p = 0,0035$ ]. Godlewska i wsp. również stwierdzili ochronne działanie allelu -759T (masa ciała żadnego pacjenta z tym allelem nie zwiększyła się o  $\geq 10\%$ ) oraz allelu C polimorfizmu rs518147 (-697G/C) – przyrost masy ciała o  $\geq 10\%$  odnotowano u 3 z 51 pacjentów (Godlewska i wsp. 2009). Istotną zaletą badania Godlewskiej i wsp. jest to, że do badania włączono dotychczas nieleczonych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii ( $n = 36$ ), w trakcie monoterapii olanzapiną. Podobne wyniki uzyskali Miller i wsp. W badaniu obejmującym 41 pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie odsetek nosicieli allelu -759T był istotnie większy w grupie osób z przyrostem masy ciała  $< 7\%$  po 6 miesiącach leczenia kłozapiną w porównaniu z grupą, w której przyrost masy ciała był większy (Miller i wsp. 2005).

Wpływ polimorfizmu -759C/T został również potwierdzony w populacji koreańskiej przez Ryu i wsp. (2007). W badaniu 205 pacjentów przewlekłe chorujących na schizofrenię, Sicard i wsp. stwierdzili, że oprócz mutacji rs3813929 (-759C/T) z indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi przyrostem masy ciała jest związanych szereg innych mutacji HTR2C. Są to: rs518147 (-697G/C), rs498207 (-1165A/G) oraz rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys) (Sicard i wsp. 2010). Gunes i wsp. wykazali, że polimorfizmy genów HTR2C i HTR2A mogą wpływać na zaburzenia metaboliczne związane z leczeniem olanzapiną lub kłozapiną (Gunes i wsp. 2009).

Badaniem objęto 46 pacjentów przyjmujących olanzapinę ( $n = 28$ ) lub kłozapinę ( $n = 18$ ) przez co najmniej 6 miesięcy. W przypadku olanzapiny haplotyp HTR2C [-759C, -697C, 23Ser] był związany z większą wartością BMI. Z kolei w grupie otrzymującej kłozapinę istotnie większa liczba pacjentów z otyłością miała haplotyp HTR2C [-759C, -697G i 23Cys].

Mulder i wsp. wykazali istnienie związku pomiędzy genotypem HTR2C i występowaniem zespołu metabolicznego (Mulder i wsp. 2007). Zbadano grupę 112 osób cierpiących na schizofrenię, w większości leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (kłozapiną, rysperydonem lub olanzapiną). W trakcie badania kontrolowano pacjentów z uwzględnieniem kryteriów IDF (*International Diabetes Federation*) zespołu metabolicznego (obwód brzucha, stężenie glukozy, cholesterolu HDL, triglicerydów oraz ciśnienie tętnicze). Analizą farmakogenetyczną objęto następujące warianty genu HTR2C: HTR2C:c.1-142948(GT)<sub>n</sub>, rs3813928 (-997G/A), rs3813929 (-759C/T), rs518147 (-697G/C) oraz rs1414334 (C>G). Dowiedziono, że polimorfizmy rs518147, rs1414334 oraz HTR2C:c.1-142948(GT)<sub>n</sub> wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego – skorygowana wartość ilorazu szans (*odds ratio* – OR) wynosiła odpowiednio 2,62 (95% CI, 1,00–6,85), 4,09 (95% CI, 1,41–11,89) oraz 3,12 (95% CI, 1,13–8,16). Dwa lata później Mulder i wsp. przeprowadzili replikację poprzedniego badania na grupie 164 chorych (Mulder i wsp. 2009). Nie wykazano wówczas obserwowanych wcześniej zależności, jednakże analiza łączna danych z obu

badania potwierdziła wpływ polimorfizmów HTR2C:c.1-142948(GT)<sub>n</sub> oraz rs1414334. U nosicieli allelu C polimorfizmu rs1414334 leczonych klozapiną (OR 9,20; 95% CI, 1,95–43,45) lub rysperydonem (OR 5,35; 95% CI, 1,26–22,83) odnotowano silny związek tego wariantu z występowaniem zespołu metabolicznego.

De Luca i wsp. dokonali analizy 3 polimorfizmów genu *HTR2C*: rs6318 (c.68G>C, Ser23Cys), rs3813929 (–759C/T) oraz (GT)<sub>12-18</sub>/(CT)<sub>4-5</sub> (De Luca i wsp. 2007). Przyrost masy ciała został zmierzony u 139 osób chorych na schizofrenię, leczonych głównie klozapiną. Ocenę masy ciała prowadzono przez 6–14 tygodni. Analiza pojedynczych markerów oraz haplotypów nie wykazała związku pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami a polekowym przyrostem masy ciała. Theisen i wsp. zbadali 97 chorych na schizofrenię leczonych przez 12 tygodni klozapiną (Theisen i wsp. 2004). Nie udało się wykazać związku pomiędzy opisywanym przez innych badaczy polimorfizmem –759C/T a przyrostem masy ciała w trakcie farmakoterapii klozapiną. Również Park i wsp. nie wykazali związku pomiędzy tym polimorfizmem a przyrostem masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną (Park i wsp. 2008). Zbadano 79 chorych na schizofrenię pochodzących z Korei. Masę ciała oraz wartość BMI kontrolowano przed rozpoczęciem terapii oraz po 3 miesiącach leczenia olanzapiną w monoterapii. Średnia dawka olanzapiny wynosiła 13,6 ± 5,3 mg. Nie stwierdzono związku pomiędzy przyrostem masy ciała (zdefiniowanym jako zwiększenie masy ciała o ≥ 7% względem wartości wyjściowej) a polimorfizmem –759C/T genu *HTR2C*. Także wyniki uzyskane przez Kuzman i wsp. wskazują, że polimorfizm –759C/T może nie wpływać na polekowy przyrost masy ciała lub zmianę innych parametrów metabolicznych. Jednocześnie stwierdzono, że dwa warianty (2677T i 3435T) polimorfizmów 2677G/T i 3435C/T genu *MDR1* (*multidrug-resistance protein*) mogą być związane z nasilonym przyrostem masy ciała podczas leczenia rysperydonem (Kuzman i wsp. 2008). Badacze postawili hipotezę, że mutacje te prowadzą do wzrostu przenikalności rysperydonu przez barierę krew–mózg, co zwiększa siłę jego działania, w tym nasilenie działań ubocznych.

Bai i wsp. zbadali 456 pacjentów ze schizofrenią leczonych klozapiną ( $n = 171$ ), olanzapiną ( $n = 91$ ) lub rysperydonem ( $n = 194$ ) przez średnio 45,5 ± 27,6 miesiąca (Bai i wsp. 2011). Oceniano zmianę wartości BMI oraz

występowanie zespołu metabolicznego wg kryteriów IDF podczas aktualnej hospitalizacji. Zbadano 6 polimorfizmów genu *HTR2C*: rs521018, rs498177, rs2192371, rs5988072, rs12833104 oraz rs6318. Genotyp C;C polimorfizmu rs498177 wiązał się istotnie z występowaniem zespołu metabolicznego, ale nie poszczególnych jego składowych. Zależność tę stwierdzono jedynie u kobiet. Dalsza analiza wykazała, że związek ten jest swoisty tylko dla klozapiny. Istotną wadą badania było włączenie do niego osób przyjmujących inne leki, w tym stabilizatory nastroju o znanym wpływie na przyrost masy ciała i inne zaburzenia metaboliczne (lit, walproinian, karbamazepina).

Buckland i wsp. podjęli próbę wyjaśnienia przyczyny udziału polimorfizmu rs3813929 (–759C/T) genu *HTR2C* w polekowym przyroście masy ciała (Buckland i wsp. 2005). Użyto 4 różnych polimorfizmów genu *HTR2C*: rs3813929 (–759C/T), rs3813928 (–997G/A), rs3834996 (–1028GT<sub>12</sub>/GT<sub>15/16</sub>) oraz rs498207 (–1165A/G). Z poszczególnych wariantów tych mutacji skonstruowano 6 haplotypów:

- 1) –1165G, –1028(GT)<sub>15</sub>, –997G, –759T;
- 2) –1165A, –1028(GT)<sub>16</sub>, –997A, –759T;
- 3) –1165A, –1028(GT)<sub>12</sub>, –997A, –759T;
- 4) –1165G, –1028(GT)<sub>12</sub>, –997G, –759C;
- 5) –1165A, –1028(GT)<sub>15</sub>, –997G, –759C

oraz

- 6) –1165A, –1028(GT)<sub>16</sub>, –997G, –759C;

a następnie zbadano poziom aktywności transkrypcyjnej poszczególnych haplotypów. W tym celu poszczególne haplotypy przyłączono do plazmidu genu lucyferazy, którym następnie transfekowano ludzkie komórki embrionalne nerki oraz komórki ludzkie. Gen lucyferazy jest genem reporterowym (wizualizującym), gdyż koduje pigmenty z grupy lucyferyn mających zdolność bioluminescencji. Mierząc aktywność transkrypcyjną metodą luminometrii, stwierdzono, że we wszystkich 3 haplotypach zawierających –759C aktywność ta była niższa, co oznacza, że u nosicieli allelu C ekspresja receptora 5HT<sub>2C</sub> jest obniżona. Ponieważ receptor ten odgrywa istotną rolę w ośrodkowej regulacji łaknienia, nie jest wykluczone, że nosiciele allelu –759C są bardziej podatni na wystąpienie polekowego przyrostu masy ciała.

## Leptyna i receptor leptyny

Leptyna jest syntezowana głównie przez adipocyty (w większym stopniu w podskórnej tkance tłuszczowej niż w tkance trzewnej),

a także w łożysku, przewodzie pokarmowym oraz prawdopodobnie w mózgu. Stężenie krążącej leptyny jest wprost proporcjonalne do zawartości tłuszczu w organizmie i gwałtownie się zmniejsza w trakcie głodzenia. W ten sposób stężenie leptyny dostarcza informacji na temat wielkości tkanki tłuszczowej oraz jej rozmieszczenia i istotnych zmian stanu metabolicznego. Leptyna hamuje pobór energii i ogranicza przyjmowanie pokarmów poprzez aktywowanie anoreksygenicznego i hamowanie oreksygenicznego neuronów jądra łukowego.

Grupa badaczy niemieckich pod kierunkiem Opgen-Rhein zbadła polimorfizmy trzech genów: *INSIG2* (*insulin-induced gene* rs17587100, rs10490624, rs17047764 oraz rs7566605), genu kodującego leptynę (*LEP*: rs7799039) oraz *HTR2C* (rs498207, rs3813928, rs6318 oraz rs3813929). Badanie genetyczne przeprowadzono w grupie 128 osób chorych na schizofrenię i otrzymujących różne leki przeciwpsychotyczne. Autorzy wykazali istnienie związku co najmniej trzech różnych mutacji genu *HTR2C* (rs498207 [-1165A/G], rs3813928 [-997G/A] oraz rs3813929 [-759C/T]) z przyrostem masy ciała indukowanym atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (Opgen-Rhein i wsp. 2010). Skelly i wsp. nie potwierdzili związku pomiędzy polimorfizmem rs7566605 genu *INSIG2* a wyjściową wartością wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) lub zmianą wartości BMI u 756 uczestników badania CATIE (Skelly i wsp. 2007). Badając 44 różne polimorfizmy genów biorących udział w syntezie cholesterolu i kwasów tłuszczowych (*SREBF1*, *SREBF2*, *SCAP*, *INSIG1* i *INSIG2*), Le Hellard i wsp. wykazali wpływ trzech innych polimorfizmów genu *INSIG2* (rs17587100, rs10490624 oraz rs17047764) na przyrost masy ciała u 160 pacjentów ze schizofrenią leczonych różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Le Hellard i wsp. 2009). Wyników tych nie udało się zreplikować w badaniu autorstwa Tiwiari i wsp. (2010c), mimo iż udział tego polimorfizmu w rozwoju otyłości (niezwiązanej z leczeniem przeciwpsychotycznym) u dorosłych i dzieci został stwierdzony w dużym (694 pacjentów, ponad 86 tys. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) badaniu autorstwa Herberta i wsp. (2006).

Yevtushenko i wsp. ocenili wpływ polimorfizmów rs7799039 (G-2548A) promotora genu leptyny (*LEP*) oraz rs3813929 (-759C/T) genu *HTR2C* u 134 pacjentów, w większości leczonych olanzapiną, kłozapiną lub rysperydonem (Yevtushenko i wsp. 2008). Obecność lub brak

zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome* – MeS) można było określić u 120 uczestników badania. Czterdzieści sześć osób spełniało kryteria IDF (*International Diabetes Federation*) zespołu metabolicznego. Autorzy nie stwierdzili związku pomiędzy analizowanymi parametrami metabolicznymi (BMI, obwód w pasie, obecność MeS) a zbadanymi polimorfizmami. Kiedy jednak zbadano podgrupę pacjentów z genotypem -759C/C genu receptora 5HT<sub>2C</sub>, okazało się, że w porównaniu z genotypem -2548A/A genu leptyny, genotypy -2548A/G oraz -2548G/G były w istotnym stopniu związane z wyższą wartością BMI (29,89 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu z 26,09 kg/m<sup>2</sup>), obwodem w pasie (103,86 cm w porównaniu z 93,78 cm) oraz częstością występowania MeS (47% w porównaniu z 10%). Szczególną uwagę zwraca ta ostatnia obserwacja, wskazująca, że genotyp A/A może być związany z istotnym działaniem ochronnym. Badanie to ma szereg ograniczeń wynikających z przyjętej metodologii. Analizowano heterogenną grupę pacjentów – do badania włączano pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz zaburzeniami schizofrennymi. Autorzy nie podali danych na temat zróżnicowania rasowego pacjentów, co ma istotne znaczenie w przypadku badań genetycznych. Badanie prowadzono w Irlandii, można zatem założyć, że badano osoby rasy kaukaskiej. Ponadto badani przyjmowali różne leki przeciwpsychotyczne, w większości o silnym wpływie na parametry metaboliczne (kłozapina, olanzapina). Do analizy włączono również osoby, które nie przyjmowały żadnych leków przeciwpsychotycznych. Badanie miało charakter poprzeczny, co uniemożliwia ocenę wpływu wcześniej stosowanego leczenia.

Te same polimorfizmy zbadali Templeman i wsp. w grupie 73 dotychczas nieleczonych pacjentów rasy kaukaskiej z pierwszym epizodem schizofrenii (Templeman i wsp. 2005). Po 9 miesiącach leczenia nosiciele allelu *HTR2C* -759T uzyskali istotnie mniejszy przyrost masy ciała. Również polimorfizm *LEP* G-2548A wywierał istotny wpływ na długoterminowy przyrost masy ciała (prawdopodobnie poprzez jego wpływ na stężenie leptyny). Ponadto polimorfizm -759C/T był związany ze stężeniem leptyny przed rozpoczęciem leczenia. Wyniki tych badań potwierdzają istnienie interakcji pomiędzy układem serotoninowym i leptyną, na co wskazuje m.in. fakt, że SB242084 – antagonist receptoru 5HT<sub>2C</sub> – łagodzi anoreksygeniczne działanie egzogennie podawanej leptyny (von Meyenburg i wsp. 2003).

Fernández i wsp. zbadali polimorfizm rs7799039 (G-2548A) genu LEP oraz rs1137101 (Q223R) genu LEPR (Fernandez i wsp. 2010). Szereg parametrów metabolicznych [BMI, obwód talii, stężenie glukozy, hemoglobina A<sub>1c</sub>, profil lipidowy, stężenie leptyny, kortyzolu, wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR) oraz kryteria MeS] oceniono u 56 pacjentów (w większości mężczyzn) leczonych olanzapiną. Następnie dokonano randomizacji pacjentów do grupy otrzymującej przez 14 tygodni metforminę (1000 mg/dobę) lub placebo. Stwierdzono, że obecność genotypu Q;Q polimorfizmu LEPR Q223R była związana z najmniejszym stężeniem triglicerydów. Stężenie glukozy uległo istotnemu zmniejszeniu u nosicieli genotypu G;G polimorfizmu G-2548A, podczas gdy wartość HOMA-IR oraz stężenie cholesterolu LDL uległo istotnemu zmniejszeniu u osób z genotypem Q;Q polimorfizmu Q223R. Podobnych różnic nie obserwowano w grupie kontrolnej. Autorzy stwierdzili, że przyrost masy ciała towarzyszący leczeniu klozapiną nie wynika z polimorfizmów genów LEP lub LEPR. Gregoor i wsp. zbadali grupę 200 osób obojga płci z zaburzeniami psychicznymi (Gregoor i wsp. 2009). Uczestnicy badania przyjmowali atypowe leki przeciwpsychotyczne przez co najmniej 3 miesiące. Wykazano, że polimorfizm LEPR Q223R był związany z występowaniem otyłości, allel LEPR 223R miał zaś działanie ochronne. Badacze ci nie wykazali istotnego związku polekowej otyłości z polimorfizmem 2548G/A.

Grupa pod kierunkiem Gregoora wykazała ponadto, że u nosicieli alleli LEPR 223R oraz LEP-2548G stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL cholesterolu był niższy w porównaniu z osobami bez tych alleli (Gregoor i wsp. 2010). Wpływ allelu -2548G odnotowano jedynie u mężczyzn. Badacze stwierdzili, że polimorfizmy genu LEP i LEPR mogą być związane z krótkoterminową dyslipidemią u chorych otrzymujących atypowe leki przeciwpsychotyczne (zależności takiej nie wykryto u osób leczonych przez okres  $\geq 1$  roku). Badaczom tym nie udało się ponadto wykazać związku między polimorfizmem HTR2C rs3813929 (-759C/T) a zbadanymi parametrami lipidowymi. Rok później ci sami badacze dokonali analizy farmakogenetycznej tych samych polimorfizmów w grupie 141 pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne (Gregoor i wsp. 2011). Co zaskakujące, analiza ta wykazała, że posiadanie allelu LEPR 223R istotnie zwiększa ryzyko rozwoju polekowej oty-

ści u kobiet (47,6% w porównaniu z 17,6%;  $p = 0,03$ ). Nie wykazano istnienia takiej zależności u mężczyzn.

Z kolei Kang i wsp. stwierdzili, że w badanej grupie 74 koreańskich pacjentów ze schizofrenią polimorfizm LEP G-2548A był związany z przyrostem masy ciała w przebiegu leczenia olanzapiną (Kang i wsp. 2008). Pomiaru masy ciała dokonano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3 miesiącach farmakoterapii. Wykazano, że przyrost masy ciała był istotnie większy u osób z genotypem A;G w porównaniu z osobami o genotypie A;A. Zhang i wsp. zbadali 128 pacjentów ze schizofrenią pochodzenia chińskiego, którzy przez 10 tygodni otrzymywali rysperydon lub chloropromazynę (Zhang i wsp. 2003). Autorzy wykazali, że genotyp A;A polimorfizmu LEP G-2548A był związany z występowaniem istotnego przyrostu masy ciała oraz brzusznej podskórnej tkanki tłuszczowej (mierzonej metodą obrazowania rezonansu magnetycznego; *magnetic resonance imaging* – MRI). Nie stwierdzono, aby któryś z wariantów tego polimorfizmu wpływał na masę ciała przed rozpoczęciem farmakoterapii. Hyun i wsp. zbadali 113 pacjentów pochodzenia koreańskiego, chorujących na schizofrenię. Badane osoby przez co najmniej rok otrzymywały klozapinę w średniej dawce  $419,0 \pm 127,6$  mg/dobę (Hyun i wsp. 2010). Wykazano, że wyjściowa wartość BMI była ujemnie skorelowana z polekowym przyrostem masy ciała. Ponadto na zależność tę wpływ miał polimorfizm G-2548A genu LEP. Osoby z genotypem A;A miały niższą wartość BMI na początku badania, a osoby z genotypem G;G – wyższą. W tej drugiej grupie obserwowano redukcję masy ciała w trakcie leczenia. W ten sposób polimorfizmy mogą determinować wyjściową wartość masy ciała, która przyczynia się do polekowego przyrostu wagi. Również Mou i wsp. potwierdzili, że polimorfizm LEP G-2548A był związany z przyrostem masy ciała w grupie 84 pacjentów ze schizofrenią, dotychczas nieleczonych (Mou i wsp. 2008). Badanymi lekami były rysperydon oraz chloropromazyna. Wszyscy pacjenci pochodzili z Chin. W kolejnym badaniu Zhang i wsp. wykazali w grupie 102 pacjentów chińskiego pochodzenia, że genotyp A;A polimorfizmu G-2548A był związany z istotnym przyrostem masy ciała u mężczyzn (ale nie u kobiet) w trakcie leczenia klozapiną (Zhang i wsp. 2007). Powyższe badania wskazują, że być może w populacji azjatyckiej wpływ tego polimorfizmu jest odmienny w porównaniu z populacją europejską.

Kolejne badanie genu leptyny i jej receptora zostało przeprowadzone przez Ellingrod i wsp. W badaniu tym przeprowadzono podłużną, 6-tygodniową analizę farmakogenetyczną w grupie 37 pacjentów ze schizofrenią, leczonych olanzapiną (Ellingrod i wsp. 2007). Autorzy zbadali dwa polimorfizmy: -1548G/A genu leptyny oraz Q223R receptora dla leptyny. Nie stwierdzono wpływu indywidualnych polimorfizmów. Istotne zwiększenie wartości BMI odnotowano jednak u pacjentów, u których stężenie olanzapiny w osoczu wynosiło  $> 20,6$  ng/ml i którzy byli nosicielami co najmniej jednego allelu G w obu zbadanych polimorfizmach ( $p = 0,049$ ). Polimorfizm rs4731426 (C>G) genu kodującego leptynę został zbadany w grupie 154 chorych na schizofrenię, w trakcie 6 tygodni leczenia olanzapiną przez Srivastava i wsp. Badacze ci ocenili 14 polimorfizmów 4 różnych genów: leptyny, lipazy lipoproteinowej, lipazy trójglicerydowej oraz lizy cytrynianowej. Wykazali oni, że wariant C;G mutacji rs4731426 genu LEP był umiarkowanie silnie związany z medianą przyrostu masy ciała oraz istotnie związany ze skrajnie dużym przyrostem masy ciała (Srivastava i wsp. 2008). Perez-Iglesias i wsp. (2010) wykazali, że osoby z genotypem A;A w zakresie polimorfizmu rs9939609 genu FTO miały wyższą wartość BMI przed rozpoczęciem leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Autorzy ci nie stwierdzili natomiast związku pomiędzy zbadanymi polimorfizmami (FTO: rs9939609, SH2B1: rs7498665, LEP: rs7799039, LEPR: rs1137101) a polekowym przyrostem masy ciała w grupie 239 pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym, głównie schizofrenią i zaburzeniem schizoafektywnym.

### Receptory H1, $\alpha 2$ i D2

W relatywnie dużym ( $n = 430$ ) badaniu Vehof i wsp. zbadali pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi, zaburzeniami urojeniowymi lub innymi psychozami nieafektywnymi. Osoby te przez co najmniej 3 miesiące przyjmowały leki przeciwpsychotyczne (głównie II generacji) (Vehof i wsp. 2011). Autorzy odkryli, że haplotyp A-T dwóch polimorfizmów genu receptora histaminowego H1 – rs346074 (G/A) i rs346070 (C/T) – trzykrotnie zwiększa ryzyko przyrostu masy ciała w czasie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi o wysokim powinowactwie wobec receptora H1 (klozapina, olanzapina, kwetiapina). Autorzy ci nie stwierdzili z kolei wpływu poli-

morfizmu rs3738435 (C/T) genu M3R kodującego receptor muskarynowy M3. Żaden ze zbadanych polimorfizmów nie był związany ze stężeniem hemoglobiny  $A_{1c}$  oraz obecnością hiperglikemii. Z kolei Hong i wsp. ocenili wpływ polimorfizmu receptora H1 na zmianę masy ciała w trakcie leczenia klozapiną (Hong i wsp. 2002). Do badania włączono 88 chorych na schizofrenię. Pomiaru masy ciała dokonano przed leczeniem oraz po 4 miesiącach stosowania klozapiny. Nie stwierdzono związku pomiędzy wariantem genetycznym Glu349Asp receptora H1 a zmianą masy ciała w trakcie farmakoterapii klozapiną.

Wang i wsp. ocenili udział polimorfizmu rs1800544 (-1291C>G) genu ADRA2A (receptor adrenergiczny  $\alpha 2A$ ) w grupie 93 pacjentów pochodzących z Chin (Wang i wsp. 2005a). Wszyscy pacjenci chorowali na schizofrenię i otrzymywali klozapiną przez około rok. Wykazano, że przyrost masy ciała po tym okresie był najmniejszy u nosicieli genotypu C;C ( $2,8 \pm 6,1$  kg) w porównaniu z genotypem G;G ( $8,5 \pm 7,2$  kg) oraz C;G ( $5,8 \pm 7,0$  kg). Ponadto istotnie mniej pacjentów z genotypem C;C uzyskało przyrost masy ciała  $> 7\%$ , a istotnie więcej  $< 7\%$ . Odwrotne zjawisko odnotowano u pacjentów pochodzących z Europy. Sickert i wsp. zbadali polimorfizm rs1800544 genu ADRA2A w grupie 129 pacjentów (60 pochodzenia europejskiego) leczonych klozapiną lub olanzapiną przez 6–14 tygodni (Sickert i wsp. 2009). Stwierdzono, że nosicielstwo allelu -1291C było związane z istotnie większym przyrostem masy ciała w porównaniu z posiadaniem genotypu -1291G/G ( $3,73 \pm 4,13$  kg w porównaniu z  $0,23 \pm 2,92$  kg). Z kolei Park i wsp. wykazali, że u leczonych przewlekłe olanzapiną 62 pacjentów pochodzenia koreańskiego obecność allelu -1291G była związana z istotnym przyrostem masy ciała (Park i wsp. 2006). Częstość występowania tego allelu była większa w grupie chorych, u których wystąpił skrajny ( $> 10\%$ ) przyrost masy ciała w porównaniu z grupą, w której był on mniejszy.

Kolejnym badanym genem jest DRD2 (receptor dopaminowy D2). Lencz i wsp. ocenili wpływ polimorfizmu rs1799732 (-141C ins/del) genu DRD2 na polekowy przyrost masy ciała u 58 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (Lencz i wsp. 2010). W tym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównano rysperydon z olanzapiną. W ciągu 16 tygodni 10-krotnie dokonano pomiarów masy ciała. Nosiciele allelu delekcji uzyskali istotnie większy

przyrost masy ciała, niezależnie od zastosowanego leczenia. Autorzy zakładają, że warianty genetyczne DRD2 mogą warunkować wrażliwość receptora D2 w zakresie wpływu leków przeciwpsychotycznych na sygnalizację związaną ze stanem sytości. Wiadomo również, że hiperprolaktynemia, niezależnie od podłoża, może być przyczyną otyłości (dos Santos Silva i wsp. 2011). López-Rodríguez i wsp. zbadali, czy dwa polimorfizmy receptorów dopaminowych D2 i D3 (odpowiednio DRD2 Taq1A oraz DRD3 Ser9Gly) modulują uwalnianie prolaktyny wskutek podania pojedynczej dawki olanzapiny, rysperydonu lub kwetiapiny (López-Rodríguez i wsp. 2011). Badanie to wykazało, że polimorfizm DRD2 Taq1A wpływa na zwiększone uwalnianie prolaktyny pod wpływem olanzapiny lub rysperydonu ( $A1 > A2/A2$ ;  $p < 0,05$ ).

### Inne polimorfizmy

Receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów  $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR- $\gamma$ ) wpływa na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów, a także zwiększa insulinowrażliwość tkanek. Polimorfizm Pro12Ala genu tego receptora jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Herken i wsp. zbadali wpływ tego polimorfizmu na związany z leczeniem olanzapiną przyrost masy ciała (Herken i wsp. 2009). Zbadano grupę 95 pacjentów ze schizofrenią (wcześniej leczonych oraz nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi), którzy przez 6 tygodni otrzymywali olanzapinę w dawce 5–30 mg/dobę (średnio  $11,2 \pm 6,14$  mg/dobę). Dokonano pomiaru wartości BMI i stężenia glukozy przed leczeniem i po leczeniu. Stwierdzono, że osoby mające genotyp Pro;Ala uzyskały istotnie większy przyrost masy ciała (wzrost BMI o  $3,27 \pm 4,25$  w porównaniu z  $1,39 \pm 5,85$  dla genotypu Pro;Pro;  $p = 0,012$ ).

Polimorfizm rs5443 (825C/T) genu podjednostki  $\beta 3$  białka G (*G-protein  $\beta 3$  subunit* – GNB3) może się przyczyniać do przyrostu masy ciała w trakcie leczenia kłozapiną. Podjednostka  $\beta$  białka G jest regulatorem podjednostki  $\alpha$ , a także innych struktur pośredniczących w transdukcji sygnału do wnętrza komórki. Po trwającym ponad rok leczeniu Wang i wsp. w przebadanej populacji 134 pacjentów rasy azjatyckiej stwierdzili u osób z genotypem T;T istotnie większy przyrost masy ciała w porównaniu z osobami o genotypie C;C lub C;T (Wang i wsp. 2005b). Związek ten nie został

wykazany przez Tsai i wsp. Zbadali oni 87 pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią, którzy przez 4 miesiące byli leczeni kłozapiną. Badacze ci nie stwierdzili istnienia zależności pomiędzy polimorfizmem rs5443 genu GNB3 oraz Trp64Arg genu receptora adrenergicznego  $\beta 3$  (*adrenergic  $\beta 3$  receptor* – ADRB3) a otyłością powstałą wskutek leczenia kłozapiną (Tsai i wsp. 2004). Park i wsp. również nie potwierdzili związku polimorfizmu rs5443 (825C/T) genu GNB3 z przyrostem masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną (Park i wsp. 2009).

Ruaño i wsp. wykryli szereg polimorfizmów mogących mieć związek z profilem masy ciała u osób przyjmujących olanzapinę lub rysperydon (Ruaño i wsp. 2007). Zbadano 101 pacjentów przyjmujących rysperydon i 67 przyjmujących olanzapinę. Badana grupa była niejednorodna etnicznie, większość stanowiły osoby rasy kaukaskiej. Dokonano analizy farmakogenetycznej 8 genów związanych z obwodową homeostazą lipidów (APOE, APOB, APOA1, APOA2, APOA4, PON1, SCARB1 i SCARB2) oraz 5 genów związanych z ośrodkową regulacją apetytu (NPY, GHRL, GAL, NPY5R, LEPR). Analiza objęła łącznie 29 polimorfizmów SNP tych genów. W grupie osób przyjmujących olanzapinę zmniejszone ryzyko polekowej otyłości stwierdzono u nosicieli genotypu A;G lub A;A polimorfizmu rs5092 genu apolipoproteiny A4 (APOA4). Osoby o genotypie C;C lub C;T polimorfizmu rs7412 (Arg176Cys) genu apolipoproteiny E (APOE) miały istotnie większe ryzyko przyrostu masy ciała w porównaniu z nosicielami genotypu T;T. Wreszcie, zwiększone ryzyko występowało również w wypadku genotypu C;C lub C;T polimorfizmu rs4765623 genu receptora typu B klasy Scavenger (SCARB1). SCARB1 jest receptorem dla lipoprotein wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) i pośredniczy w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby. Z kolei w grupie chorych przyjmujących rysperydon polimorfizm rs8179183 genu receptora leptyny (LEPR) był związany ze zwiększoną masą ciała. Stwierdzono ponadto, że u nosicieli genotypu C;G lub G;G tego polimorfizmu oraz nosicieli genotypu C;T lub T;T polimorfizmu rs705381 genu paraoksonazy 1 (PON1) występuje zmniejszone ryzyko polekowej otyłości. Paraoksonaza 1 jest syntezowana w wątrobie i transportowana wraz z lipoproteiną HDL w osoczu. Jej działanie polega na zapobieganiu oksydacji lipoprotein LDL. W tym samym badaniu stwierdzono również odwrotne działanie genotypów A;G lub G;G polimorfizmu

rs6837793 genu receptora Y5R dla neuropeptydu Y (NPY), będącego najsilniejszą ośrodkową substancją oreksygeniczną.

Smith i wsp. zbadali warianty genów uczestniczących w metabolizmie lipidów w grupie 189 chorych na schizofrenię leczonych w monoterapii olanzapiną, kłozapiną, rysperydonem lub klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi (Smith i wsp. 2008). Dokonano analizy polimorfizmów następujących białek uczestniczących w metabolizmie lipidów: apolipoproteiny C3 (APOC3: 3288C/G, 1100C/T), apolipoproteiny A5 (APOA5: -1131T/C, 56C>G) oraz lipazy lipoproteinowej (LPL: Ser447X). Wykazano, że obecność rzadszego allelu APOA5 -1131C była związana z większym stężeniem cholesterolu u pacjentów otrzymujących klasyczne leki przeciwpsychotyczne. Rzadszy allel APOA5 56C był związany z większym stężeniem cholesterolu u pacjentów leczonych rysperydonem. Haplotyp C-G genu APOA5 był związany z mniejszym stężeniem cholesterolu u pacjentów leczonych kłozapiną lub olanzapiną oraz większym stężeniem cholesterolu u pacjentów leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi. Obecności rzadszego allelu APOC3 1100T lub haplotypu T-G tego genu towarzyszyło mniejsze stężenie triglicerydów u pacjentów leczonych kłozapiną lub olanzapiną, podczas gdy zwiększone ich stężenie w tej grupie chorych występowało w przypadku obecności haplotypu C-C genu APOC3.

Endogenne kanabinoidy (anandamid i 2-arachidonyloglicerol) modulują aktywność ośrodka sterującego homeostazą energetyczną – jądra łukowatego podwzgórza. Receptor kanabinoidowy 1 (*cannabinoid receptor 1* – CNR1) uczestniczy w regulacji procesów łaknienia i sytości na poziomie neuronów podwzgórza i w szeregu innych struktur mózgu. Tiwari i wsp. przez 14 tygodni analizowali masę ciała u 183 pacjentów ze schizofrenią otrzymujących kłozapinę, olanzapinę, haloperydol lub rysperydon (Tiwari i wsp. 2010b). Zbadano 20 różnych polimorfizmów SNP genu CNR1. Stwierdzono, że polimorfizm rs806378 tego genu był związany z przyrostem masy ciała w trakcie leczenia kłozapiną lub olanzapiną. Nosiciele allelu T tego wariantu (C;T + T;T) uzyskali większy przyrost ciała w porównaniu z osobami o genotypie C;C. Zależność ta występowała jedynie w liczącej 117 osób podgrupie pacjentów pochodzących z Europy. Monteleone i wsp. dokonali analizy farmakogenetycznej 83 pacjentów leczonych przez 24 tygodnie różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Monteleone i wsp. 2010).

Autorzy ci wykazali, że polimorfizm rs1049353 (1359G/A) genu CNR1 nie jest związany z polekowym przyrostem masy ciała. Ponadto stwierdzono, że polimorfizm czynnościowy 385C/A (Pro129Thr) genu hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (*fatty acid amide hydrolase* – FAAH), enzymu biorącego udział w rozkładzie endogennych kanabinoidów, wpływał na wielkość przyrostu masy ciała po leczeniu – istotnie większa liczba nosicieli allelu FAAH 385A uzyskała przyrost masy ciała > 7% w porównaniu z nosicielami genotypu C;C.

Moons i wsp. opublikowali badanie, w którym analizowali wpływ genów centralnego zegara biologicznego na parametry antropometryczne pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne II generacji (Moons i wsp. 2011). Zbadano 261 pacjentów z zaburzeniami spektrum schizofrenii, u których przeprowadzono analizę genów: receptor melanokortyny 3 (MC3R, rs3746619), period 2 (PER2, rs934945), syndekan 3 (SDC3, rs4949184, rs2282440), receptor leptyny (LEPR, rs8179183) oraz receptor glukokortykoidowy NR3C1 (*nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*; rs6190, rs6195, rs6196, rs258751). Badane osoby przyjmowały leki przeciwpsychotyczne w stałej dawce przez co najmniej 3 miesiące. Wykazano, że polimorfizm rs6196 genu NR3C1 jest związany z istotnym statystycznie wpływem na masę ciała, wartość BMI, obwód talii oraz wielkość wskaźnika talia-biodro. Nosiciele allelu G tego wariantu mieli istotnie lepsze wartości tych parametrów antropometrycznych.

Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (*methylenetetrahydrofolate reductase* – MTHFR) jest kluczowym enzymem w metabolizmie folianów, metioniny i homocysteiny. Enzym ten odgrywa istotną rolę w tworzeniu grup metylowych, niezbędnych do procesów metylacji DNA, które regulują ekspresję genów. Opisano dwa polimorfizmy genu MTHFR – rs1801131 (A1298C) oraz rs1801133 (C677T), które prowadzą do spadku aktywności enzymu, a tym samym do zmniejszenia stężenia kwasu foliowego i zwiększenia stężenia homocysteiny. U nosicieli allelu 677T aktywność MTHFR może być mniejsza o 35%, ale w przypadku obecności allelu 1298C jego aktywność nie ulega aż tak istotnemu obniżeniu. van Winkel i wsp. zbadali związek pomiędzy tymi dwoma polimorfizmami a występowaniem MeS w kohorcie 518 pacjentów z nieafektywnymi zaburzeniami psychicznymi (głównie schizofrenią, zaburzeniami schizotypowymi oraz schizofektywnymi), leczonych przewlekłe różnymi lekami przeciwpsychotycz-



nymi (van Winkel i wsp. 2010). Nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem C677T i występowaniem MeS, podczas gdy polimorfizm A1298C wiązał się ze wzrostem ryzyka wystąpienia tego powikłania. Największe ryzyko odnotowano u homozygot C;C w porównaniu z homozygotami A;A (OR 2,44, 95% CI 1,25–4,76,  $p = 0,009$ ). Odwrotne wyniki uzyskali wcześniej Ellingrod i wsp. W zbadanej grupie 58 pacjentów ze schizofrenią wykazali, że wśród nosicieli allelu MTHFR 677T 53% spełniało kryteria MeS w porównaniu z 23% w grupie homozygot C;C (OR = 3,7, 95% CI 1,24–12,66,  $p = 0,02$ ) (Ellingrod i wsp. 2008). Oznacza to, że obecność allelu 677T niemal 4-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia MeS. Różnic takich nie stwierdzono dla polimorfizmu MTHFR A1298C. Różnice pomiędzy tymi dwoma badaniami mogą wynikać głównie z odmiennej liczebności badanych grup oraz różnych kryteriów diagnostycznych MeS.

Czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) jest jednym z regulatorów łaknienia produkowanych przez tkankę łączną, tzw. adipokin. Aktywację cytokiny TNF- $\alpha$  stwierdzono dla szeregu leków powodujących przyrost masy ciała (klozapina, olanzapina, amitryptylina, mirtazapina, lit) (Haack i wsp. 1999; Hinze-Selch i wsp. 2000; Kraus i wsp. 1999), a nie obserwowano jej dla leków niemających wpływu na masę ciała (haloperydol, wenlafaksyna) (Kraus i wsp. 2002). Wang i wsp. przebadali grupę 55 pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią, którzy przez 8 lat przyjmowali klozapinę (również w politerapii z innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz stabilizatorami nastroju) (Wang i wsp. 2010). Wykazano, że polimorfizm rs1800629 (–308G>A) genu TNFA tej cytokiny był związany z polekowym przyrostem masy ciała w zbadanej grupie: nosiciele genotypu –308G/G uzyskali istotnie większy przyrost masy ciała w porównaniu z nosicielami allelu –308A.

Bozina i wsp. zbadali związek pomiędzy polimorfizmami promotora 1/s (SERTPR) oraz wariantami genetycznymi l/s w intronie 2 (SERTin2) genu transportera serotoniny (SERT) (Bozina i wsp. 2007). Oceniono ich związek z przyrostem masy ciała w grupie 94 kobiet chorych na schizofrenię podczas 6 tygodni leczenia olanzapiną. Pomiaru BMI dokonano przed włączeniem leczenia oraz po upływie 3 miesięcy. Obecność allelu s oraz genotypu s;s promotora genu SERT była związana z większym przyrostem masy ciała. Zjawisko to występowało jedynie u tych kobiet, u których wartość

BMI przed rozpoczęciem leczenia była prawidłowa. Jak wiadomo, na polekowy przyrost masy ciała najbardziej narażone są osoby, u których masa ciała jest prawidłowa lub obniżona.

Hormon koncentrujący melaninę (*melanin concentrating hormone* – MCH) jest jednym z głównych oreksygenicznnych efektorów ośrodkowego układu regulacji łaknienia. Chagnon i wsp. zbadali dwa polimorfizmy genu prohormonu koncentrującego melaninę (PMCH) – rs7973796 oraz rs11111201 (Chagnon i wsp. 2007). Do badania włączono 300 osób chorych na schizofrenię, przyjmujących różne leki przeciwpsychotyczne. Stwierdzono, że polimorfizm rs7973796 wpływa na wartość BMI u pacjentów w wieku poniżej 50 lat przyjmujących olanzapinę. Nosicielstwo allelu G tego polimorfizmu było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości w przebiegu leczenia olanzapiną.

W kilku badaniach oceniano wpływ czynników genetycznych na parametry mogące pośrednio uczestniczyć w polekowym przyroście masy ciała. Melkersson i wsp. zbadali wpływ polimorfizmów –1438A>G, –783A>G, 102T/C oraz rs6314 (H452Y, His452Tyr) genu HTR2A (receptor serotoninowy typu 2A) na stężenie peptydu C (Melkersson i wsp. 2010). Peptyd C powstaje w trakcie syntezy cząsteczki insuliny, wskutek podziału proinsuliny na dwa łańcuchy – A i B. Stężenie peptydu C we krwi odpowiada stężeniu wydzielanej insuliny. Zbadano 49 pacjentów, w tym 22 leczonych klozapiną oraz 27 leczonych olanzapiną. Stwierdzono, że nosiciele haplotypu HTR2A [–1438A, –783A, 102T, 452Tyr] mieli istotnie mniejsze stężenie peptydu C. Może to wskazywać, że posiadanie tego haplotypu zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, takich jak zwiększony stężenie insuliny, w przebiegu leczenia klozapiną lub olanzapiną. W cytowanym wcześniej badaniu Gunesa i wsp. obecność haplotypu [–1438A, 102T, 452His] genu HTR2A, w porównaniu z haplotypem [–1438A, 102T, 452Tyr], wiązała się z istotnie większym stężeniem peptydu C u pacjentów otrzymujących olanzapinę (Gunes i wsp. 2009). Rolę czynników genetycznych w zaburzeniach gospodarki glukozy i lipidów w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego wykazali również Kuzman i wsp. Wykazali oni, że polimorfizm rs3813929 (–759C/T) genu HTR2C wpływał na poziom glikemii na czczo oraz stężenie triglicerydów w przebiegu leczenia olanzapiną lub rysperydonem (Kuzman i wsp. 2011). Ponadto warianty 2677T i 3435T genu MDR1 (*multidrug resi-*

*stance protein*) wpływały na poziom glikemii na czczo podczas leczenia olanzapiną. Odnotowane zależności występowały jedynie u kobiet leczonych tymi lekami. Ono i wsp. zbadali wpływ polimorfizmu rs10423928 genu GIP (glukozozależny peptyd insulintropowy; *glucose-dependent insulintropic polypeptide*). Peptyd ten reguluje sekrecję insuliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustki. Wykazano, że obecność allelu A tego polimorfizmu jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperinsulinemii wskutek leczenia olanzapiną (Ono i wsp. 2011). Müller i wsp. nie wykazali udziału trzech wariantów (DdelI, MnlI, TaiI) genu SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein of 25 kDa*) w rozwoju otyłości w przebiegu trwającego 14 tygodni leczenia klozapiną, olanzapiną, haloperidolem lub rysperydonem (Müller i wsp. 2005). Kolejnym czynnikiem, który może modulować polekową otyłość, jest pierwszy opisany (w roku 1973) inhibitor przyjmowania pokarmów – cholecystokinina. Tiwari i wsp. odkryli, że polimorfizm rs2929183 genu CCKBR (podtyp B receptora dla cholecystokininy – hormonu przewodzenia pokarmowego o działaniu hamującym przyjmowanie pokarmów) może być związany z wywołanym przez klozapinę lub olanzapinę przyrostem masy ciała (Tiwari i wsp. 2010a). Wreszcie, Melkersson i wsp. opublikowali dane, z których wynika, że warianty genetyczne \*1C i \*1D genu cytochromu CYP1A2 (metabolizującego klozapinę) są związane z większym stężeniem klozapiny w surowicy, a tym samym – zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych (Melkersson i wsp. 2007).

## Podsumowanie

Uwagę zwraca szereg problemów, z jakimi już dzisiaj mogą się zetknąć klinicyści chcący wykorzystać dane zaprezentowane w omówionych publikacjach, np. znaczące zróżnicowanie wyników pomiędzy populacją azjatycką i europejską (widoczne np. w przypadku polimorfizmu G-2548A genu leptyny). Często autorzy nie podają wystarczająco szczegółowych danych demograficznych, co utrudnia (a nawet uniemożliwia) właściwą interpretację wyników. Ponadto badania te mają szereg wad metodologicznych, przez co reprezentatywność uzyskiwanych wyników pozostaje ograniczona.

Po pierwsze, znaczna większość badań obejmuje niewielkie (< 100) grupy chorych. Przy tak wieloczynnikowej analizie niedostateczna liczebność badanych grup prowadzi do zwiększenia błędu pierwszego rodzaju (wyniki fałszy-

wie dodatnie) oraz drugiego rodzaju (wyniki fałszywie ujemne). Po drugie, ze względu na ich naturalistyczny charakter często pozbawione są grupy kontrolnej (uniemożliwia to ocenę wpływu schorzenia podstawowego na zaburzenia metaboliczne oraz weryfikację, czy określone warianty genetyczne wpływają na badane parametry również u osób nieprzyjmujących leków przeciwpsychotycznych). Zwykle brakuje informacji na temat stylu życia, diety i aktywności fizycznej. W nielicznych przypadkach badani są pacjenci dotychczas nieleczeni, co pozwala wykluczyć wpływ wcześniej stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Zastosowanie okresu *wash-out* nie rozwiązuje problemu, gdyż nie dysponujemy rzetelną wiedzą, czy powstałe wskutek leczenia zmiany metaboliczne są trwałe, czy też ustępują po kilku lub kilkunastu dniach nie stosowania leczenia.

Kolejnym ograniczeniem wiarygodności wyników jest wykorzystanie danych pochodzących z badań, które w założeniu nie były projektowane jako badania farmakogenetyczne (np. badanie CATIE). Podstawowym ograniczeniem badania CATIE jest fakt, że badani chorzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpsychotycznymi. Ponadto dopuszczona była politerapia z lekami o istotnym wpływie na masę ciała i parametry metaboliczne (leki przeciwdepresyjne, stabilizatory nastroju). Wreszcie, DNA pobierano już po zakończeniu badania klinicznego, a chorzy, którzy wyrazili zgodę na badanie genetyczne, stanowili jedynie podgrupę (51%) wszystkich uczestników badania CATIE. W dodatku były to osoby, u których stwierdzono mniejsze nasilenie objawów psychotycznych oraz rzadziej używające alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, co może się przekładać na większą aktywność fizyczną i zdrowszy styl życia, a tym samym korzystnie wpływać na masę ciała.

Analiza przedstawionych wyników pozwala na wyciągnięcie kilku ogólnych wniosków. Po pierwsze, przy dużej liczbie dowodów wskazujących na rolę czynników genetycznych wydaje się, że wyjściowa wartość BMI w większym stopniu niż czynniki genetyczne determinuje polekowy przyrost masy ciała. Po drugie, wpływ czynników genetycznych ma charakter addytywny, choć siła ich oddziaływania nie rośnie liniowo wraz z obecnością kolejnych czynników ryzyka. Ponadto istnieją określone czynniki mające działanie protekcyjne. Nie ulega wątpliwości, że badania oceniające bezpieczeństwo metaboliczne leków przeciwpsychotycznych powinny obejmować ocenę szeregu zmiennych

genetycznych, w przeciwnym razie uzyskiwane wyniki mogą być fałszywe. Jednakże, aby badania takie przynosiły wiarygodne wyniki, muszą zostać spełnione określone założenia wstępne.

Podstawowe założenie stanowi oczywiście prowadzenie badań na jednorodnych klinicznych grupach chorych. Analiza farmakogenetyczna obejmująca chorych z różnymi rozpoznaniem jest obciążona niedającym się obecnie określić błędem pomiarowym. Wśród pozostałych założeń wymienić należy: włączanie do badań pacjentów dotychczas nieleczonych, o zbliżonym czasie nieleczonej psychozy, stosowanie restrykcyjnych kryteriów rekrutacji w celu wykluczenia osób stosujących politerapię oraz odpowiednia liczebność badanej grupy. Należy pamiętać, że największy polekowy przyrost masy ciała występuje w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, dlatego też analizy powinny obejmować taki minimalny okres. Ponadto niska lub prawidłowa wartość BMI przed leczeniem stanowi jeden z istotniejszych czynników determinujących zwiększone ryzyko rozwoju polekowej otyłości. W związku z tym ważne jest, aby parametr ten uwzględniać w analizie oraz stosować go jako jedno z kryteriów doboru pacjentów. Ważnym uzupełnieniem analiz jest uwzględnienie dawki leku przy obliczaniu wielkości efektu interakcji gen-lek. W celu zapewnienia stałości warunków ekspozycji na lek, wskazane jest, aby badanie było prowadzone w jednorodnych warunkach klinicznych (np. tylko w ramach oddziału szpitalnego). Zapewnia to optymalną kontrolę diety, aktywności fizycznej oraz współpracy w zakresie leczenia. W żadnym z przeanalizowanych badań nie uwzględniono tak podstawowej zmiennej towarzyszącej, jaką jest aktywność ruchowa chorych.

Przedstawione dane dobitnie wskazują na złożoność problemu uwarunkowań genetycznych otyłości powstałej w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego. Fenotyp polekowego przyrostu masy ciała ma charakter wielowymiarowy i obejmuje wartość BMI, wskaźnik WHR, profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, prolaktyny, leptyny, greliny oraz podstawową przemianę materii. Każda z tych zmiennych może podlegać wpływowi czynników genetycznych oraz środowiskowych (dostępna dieta, możliwość uprawiania aktywności fizycznej), co dodatkowo utrudnia ich analizę. Zróżnicowanie uzyskiwanych wyników uzasadnia dalsze badania farmakogenetyczne w tym zakresie. Farmakogenetyka pozostaje niezwykle dynamicznie rozwijającą się dziedziną wiedzy. Pozostaje mieć nadzieję, że za jakiś czas będzie

ona jedną ze standardowych metod diagnostyczno-terapeutycznych.

## Piśmiennictwo

- Adkins DE, Lberg K, McClay JL, et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 321-332.
- Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 707-747.
- Bai YM, Chen TT, Liou YJ, et al. Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2011; 125: 179-186.
- Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23: 45-66.
- Bozina N, Medved V, Kuzman MR, et al. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 728-734.
- Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, et al. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 613-615.
- Chagnon YC, Bureau A, Gendron D, et al. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a side effect of the antipsychotic olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 1063-1069.
- Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet* 2008; 40: 716-718.
- de Leon J, Correa JC, Ruaño G, et al. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels. *Schizophr Res* 2008; 98: 40-46.
- De Luca V, Müller DJ, Hwang R, et al. HTR2C haplotypes and antipsychotics-induced weight gain: X-linked multi-marker analysis. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 463-467.
- Diaz FJ, Meary A, Arranz MJ, et al. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels. *Schizophr Res* 2009; 115: 136-140.
- dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011; 19: 800-805.
- Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B: 76-78.
- Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 57-62.
- Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res* 2008; 98: 47-54.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006; 27: 710-718.

17. Fernández E, Carrizo E, Fernández V, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the anti-diabetic metformin. *Schizophr Res* 2010; 121: 213-217.
18. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241.
19. Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, et al. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 207-211.
20. Godlewska BR, Olajossy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, et al. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 234-241.
21. Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, et al. Association between LEP and LEPR gene polymorphisms and dyslipidemia in patients using atypical antipsychotic medication. *Psychiatr Genet* 2010; 20: 311-316.
22. Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, et al. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 919-923.
23. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 21-25.
24. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 65-68.
25. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 65-68.
26. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 407-418.
27. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-283.
28. Herken H, Erdal M, Aydin N, et al. The association of olanzapine-induced weight gain with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism in patients with schizophrenia. *DNA Cell Biol* 2009; 28: 515-519.
29. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 13-19.
30. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, et al. Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 169-171.
31. Hyun S, Lee JI, Han HR, et al. Clozapine-induced weight change associated with G-2548A polymorphism of the leptin gene in patients with chronic schizophrenia. *Schiz Res* 2010; 117: 337.
32. Kang SG, Lee HJ, Park YM, et al. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 160-163.
33. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220-225.
34. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312-314.
35. Kuzman MR, Medved V, Bozina N, et al. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2008; 160: 308-315.
36. Kuzman MR, Medved V, Bozina N, et al. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 35-44.
37. López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, et al. DRD2 Taq1A polymorphism modulates prolactin secretion induced by atypical antipsychotics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 555-562.
38. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 128-134.
39. Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry* 2009; 14: 308-317.
40. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 569-572.
41. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008; 40: 768-775.
42. Müller DJ, Klempan TA, De Luca V, et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 379: 81-89.
43. McCarthy S, Mottagui-Tabar S, Mizuno Y, et al. Complex HTR2C linkage disequilibrium and promoter associations with body mass index and serum leptin. *Hum Genet* 2005; 117: 545-557.
44. Melkersson KI, Gunes A, Dahl ML. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine- and olanzapine-treated patients. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 347-352.
45. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 697-704.
46. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 97-100.
47. Monteleone P, Milano W, Petrella C, et al. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH functional polymorphism but not 1359G/A CNR1 polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 441-445.
48. Moons T, Claes S, Martens GJ, et al. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2011; 125: 187-193.
49. Mou XD, Zhang ZJ, Zhang XR, et al. [-2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 33: 316-320 [Article in Chinese].

50. 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; 29: 16-20.
51. 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; 27: 338-343.
52. Ono S, Suzuki Y, Fukui N, et al. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine. *Pharmacogenomics J* 2011; doi: 10.1038/tpj.2011.28 [Epub ahead of print].
53. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Müller DJ, et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 773-780.
54. Park YM, Cho JH, Kang SG, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 55-60.
55. Park YM, Chung YC, Lee SH, et al. Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 394-397.
56. Park YM, Chung YC, Lee SH, et al. G-protein beta3 Subunit Gene 825C/T Polymorphism Is Not Associated with Olanzapine-Induced Weight Gain in Korean Schizophrenic Patients. *Psychiatry Investig* 2009; 6: 39-43.
57. Perez-Iglesias R, Mata I, Amado JA, et al. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 661-666.
58. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677-679.
59. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086-2087.
60. Rúaño G, Goethe JW, Caley C, et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 474-482.
61. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123: 225-233.
62. Ryu S, Cho EY, Park T, et al. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 673-677.
63. Sicard MN, Zai CC, Tiwari AK, et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1561-1571.
64. Sickert L, Müller DJ, Tiwari AK, et al. Association of the alpha 2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1169-1176.
65. Skelly T, Pinheiro AP, Lange LA, Sullivan PF. Is rs7566605, a SNP near INSIG2, associated with body mass in a randomized clinical trial of antipsychotics in schizophrenia? *Mol Psychiatry* 2007; 12: 321-322.
66. Smith RC, Segman RH, Golcer-Dubner T, et al. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 228-236.
67. Srivastava V, Deshpande SN, Nimgaonkar VL, et al. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1055-1068.
68. Talarowska M, Florkowski A, Orzechowska A i wsp. Konsekwencje psychologiczne zespołu metabolicznego. *Psychiatr Prakt Klin* 2008; 1: 67-73.
69. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200.
70. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200.
71. Theisen FM, Cichon S, Linden A, et al. Clozapine and weight gain. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 816.
72. Theisen FM, Hinney A, Brömel T, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 139-142.
73. Tiwari HK, Patki A, Lieberman J, et al. Association of allelic variation in genes mediating aspects of energy homeostasis with weight gain during administration of antipsychotic drugs (CATIE Study). *Front Genet* 2011; 2: 1-11.
74. Tiwari AK, Rodgers JB, Sicard M, et al. Association study of polymorphisms in cholecystokinin gene and its receptors with antipsychotic induced weight gain in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010a; 34: 1484-1490.
75. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010b; 35: 1315-1324.
76. Tiwari AK, Zai CC, Meltzer HY, et al. Association study of polymorphisms in insulin induced gene 2 (INSIG2) with antipsychotic-induced weight gain in European and African-American schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol* 2010c; 25: 253-259.
77. Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, et al. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 37-40.
78. Tybura P, Trzeźniowska-Drukata B, Samochowiec J. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Treatment. *Current Psychopharmacology* 2012; 1: 47-60.
79. Ujike H, Nomura A, Morita Y, et al. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1416-1422.
80. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-114.
81. van Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O, et al. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121: 193-198.
82. Vehof J, Risselada AJ, Al Hadithy AF, et al. Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216: 257-265.
83. Vimalaswaran KS, Zhao JH, Wainwright NW, et al. Association between serotonin 5-HT-2C receptor gene (HTR2C)

- polymorphisms and obesity- and mental health-related phenotypes in a large population-based cohort. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1028-1033.
84. von Meyenburg C, Langhans W, Hrupka BJ. Evidence for a role of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor in central lipopolysaccharide-, interleukin-1 beta-, and leptin-induced anorexia. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 1025-1031.
  85. Wang YC, Bai YM, Chen JY, et al. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 2005a; 112: 1463-1468.
  86. Wang YC, Bai YM, Chen JY, et al. C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* 2005b; 15: 743-748.
  87. Wang YC, Bai YM, Chen JY, et al. Genetic association between TNF-alpha -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 303-309.
  88. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, et al. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res* 2005; 133: 273-276.
  89. Wysokiński A, Kłoszewska I. Zespół metaboliczny i zaburzenia depresyjne – przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria* 2011; 8: 46-52.
  90. Wysokiński A, Orzechowska A, Strombek M i wsp. Zespół metaboliczny – przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2007; 7: 170-175.
  91. Wysokiński A, Orzechowska A, Talarowska M i wsp. Konsekwencje kliniczne zespołu metabolicznego. *Postepy Psychiatr Neurol* 2009; 18: 269-275.
  92. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 111-112.
  93. Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, et al. Influence of 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 424-428.
  94. Zdrojewski T, Bandoz P, Szpakowski P i wsp. Rozpoznanie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol* 2004; 61 Suppl 4: 1-26.
  95. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, et al. Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 246-251.
  96. Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, et al. Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 2119-2123 [Article in Chinese].