

Şizofreni hastalarında olanzapine bağlı kilo alımıyla IRS-1 Gly972Arg (insulin reseptör substratı) gen polimorfizmi arasındaki ilişki

Cem ŞENGÜL,¹ M. Emin ERDAL,² Nazan AYDIN,³ Ceyhan BALCI ŞENGÜL,⁴
Ömer BARLAS,² Şükrü AYNACIOĞLU,⁵ Hasan HERKEN¹

ÖZET

Amaç: İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo alımı diyabete ve metabolik sendroma neden olabilen önemli bir problemdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antipsikotiklere bağlı kilo alımında genetik etkenlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir. Biz bu çalışmada IRS-1 Gly972Arg gen polimorfizmi ile olanzapine bağlı kilo alımı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konmuş 95 hasta alındı. Hastaların kilosu ve vücut kitle indeksi ve kan glikoz düzeyi çalışmanın başlangıcında ve altı haftalık olanzapin kullanımı sonrasında ölçüldü. Hastalardan alınan kan örnekleri ile genetik analiz yapıldı. Veriler tanımlayıcı yöntemlerle değerlendirildi ve iki grup arasındaki fark Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların 84'ü Glisin/Glisin polimorfizmine sahipken, 11'i Glisin/Arjinin polimorfizmine sahipti. Çalışma sonunda Glisin/Glisin polimorfizmine sahip hastalar daha çok kilo almış olmalarına karşın, kilo değişiklikleri ve vücut kitle indeksinde olan değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. **Sonuç:** Sonuçlarımız IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile olanzapine bağlı kilo alımı arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Ancak diğer IRS genotiplerinin antipsikotiklere bağlı vücut kilo değişikliğiyle ilişkisinin araştırılması antipsikotiklere bağlı kilo alımının düzeneklerini anlamamıza yardımcı olabilir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11:18-22*)

Anahtar sözcükler: Olanzapin, IRS, kilo alımı, farmakogenetik

The relation between IRS-1 Gly972Arg (insulin receptor substrate) gene polymorphism and olanzapine induced weight gain

ABSTRACT

Objective: Antipsychotic induced weight gain is a major problem for second generation antipsychotics which may lead to diabetes and metabolic syndrome. Recent studies were mentioning that genetic factors might be relevant in antipsychotic induced weight gain. Aim of this study is evaluation of the association between IRS-1 Gly972Arg polymorphism and olanzapine induced weight gain. **Methods:** Total of 95 patients whom were diagnosed as schizophrenia by DSM-IV criteria were included to study. Body weight, body mass index and blood glucose levels of all patients were checked at the beginning and six weeks after olanzapine treatment. Blood for DNA analysis were obtained from patients and analyzed as mentioned in literature. Data were evaluated with descriptive meth-

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum

⁴ Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Denizli

⁵ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Dr. Cem ŞENGÜL, Pamukkale Üniv. Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Doktorlar Caddesi No.42 Denizli/Türkiye

E-mail: acemsen@gmail.com

Anatolian Journal of Psychiatry 2010, 11:18-22

ods and Mann Whitney U test was used for comparison of two groups. **Results:** Eighty and four of patients had Glycine/Glycine and 11 patients had Glycine/Arginine genotype of IRS-1 Gly972Arg polymorphism. Despite the patients with Glycine/Glycine polymorphism gained more weight than patients with Glycine/Arginine polymorphism, the difference between Glycine/Glycine and Glycine/Arginine groups for weight change and body mass index change wasn't statistically significant. **Conclusion:** Our results showed no statistical relationship between the IRS-1 Gly972Arg polymorphism and olanzapine induced weight gain. However exploration of the other IRS genotypes and the antipsychotic-induced body weight change may help in the understanding of the mechanisms of antipsychotic-induced body weight gain. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2010; 11:18-22)

Key words: olanzapine, IRS, weight gain, pharmacogenetics

GİRİŞ

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların en önemli yan etkileri arasında kilo alımı ve metabolik sendrom yer almaktadır.¹ Bu yan etkiler genel olarak tüm ikinci kuşak antipsikotiklerle gözlenmekle birlikte, olanzapin ve klozapin kullananlarda daha belirgin olarak gözlemlendiği bildirilmiştir.² Klozapin ve olanzapin kullanan her hasta kilo almamakta, hatta bazen kilo vermekte, bu durumun da kişisel duyarlılıkların yanı sıra klozapin ve olanzapinin santral ve periferik birçok reseptörü etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.³ Hangi hastaların kilo alacağını ve bu kilonun miktarının tahmini için, yeni tahmin araçlarının geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Genel olarak çalışma başlangıcında düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklardan olanların, tedavinin ilk birkaç haftasında vücut ağırlığında hızlı artış görülenlerin ve genç yaşta antipsikotik kullananların kilo alımı için daha fazla risk altında oldukları bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Bu etkenlerin dışında genetik etkenlerin de antipsikotiklere bağlı kilo değişikliğinde rol oynayabileceği düşünülmüş ve bazı genetik değişkenlerle kilo alımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{7,8} İlk olarak antipsikotiklerin reseptör profilleri göz önünde tutularak serotonerjik, adrenerjik ve histaminerjik sistemlerdeki polimorfizmler üzerinde durulmuş, son zamanlarda ise periferik moleküllerde gözlenen polimorfizmler üzerinde durulmaya başlanmıştır.^{9,10} Üzerinde en çok durulan periferik moleküller leptin geni ve reseptörü, SNAP-25 (sinaptosomal aktive edilmiş protein) ve G protein $\beta 3'$ 'te gözlenen C825T polimorfizmidir. Alanın yeni olması nedeni ile antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilişkisi olabilecek santral ve periferik genetik faktörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmaktadır.^{11,12,13}

IRS-1 (insulin reseptör substratı) geni insülin reseptörleri ile hücre içi haberciler arası iletişimi düzenleyici bir rol oynamaktadır.¹⁴ IRS-1 geni üzerinde birçok polimorfizm saptanmış olup bunlar arasından Gly972Arg polimorfizminin tip-2 diyabet ve obezite için artmış bir risk etkeni

olduğu gösterilmiştir.^{15,16} Çalışmalarda özellikle Arg aleli taşıyanlarda tip-2 diyabet ve obezitenin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁷ Ülkemizde yapılan kontrollü bir çalışmada IRS-1 geni üzerindeki farklı polimorfizmler ve bunların tip-2 diyabet ile ilişkisi araştırılmış ve Gly972Arg polimorfizminin diyabet hastalarında en sık gözlenen polimorfizm olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Bu çalışmaların yanında IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile kilo alımı ve diyabet arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.¹⁹

Olanzapinin β hücre işlevini bozduğu, insülin Salınımını etkilediği bildirilmiştir.^{20,21} Buna karşılık insülinin genetik değişkenlerinin olanzapine bağlı kilo alımı ile ilişkisini gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışmada şizofreni tanısı ile olanzapin kullanan hastalarda gözlenen kilo alımı ile IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konmuş 95 hasta alınmıştır. Çalışma öncesi etik kurul onayı ve çalışmaya katılan her hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Şizofreni dışında birinci eksen psikiyatrik bozukluk tanısı konanlar, diyabet hastalığı olanlar ve 18-65 yaş aralığı dışında olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hamile veya emziren kadınlarla, doğurgan çağda olduğu halde gebeliği önleyici bir yöntem kullananlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Uygulama

Şizofreni tanısı ile yatarak tedavi gören hastalara hastanın klinik durumuna göre 5-30 mg/gün olanzapin (ort. 11.2±6.14mg/gün) başlanmış olup benzodiyazepinler dışında ek ilaç verilmiştir. Hastaların çoğu daha önce antipsikotik ilaç kullanmış olup bir haftalık ilacı kesme süresi

sonrası çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında hastaların boyları, kiloları, vücut kitle indeksleri (VKİ) kayıt edilmiştir. Altı haftalık olanzapin kullanımından sonra hastaların kiloları ve VKİ yeniden ölçülmüştür (Çalışma süresi literatür taranarak ilaca bağlı kilo alımını saptamak için yapılan benzer özellikler taşıyan çalışmalar göz önüne alınarak belirlenmiştir). Ayrıca tüm hastalara rutin biyokimya testleri, tiroit işlev testleri ve hemogram uygulanmıştır.

Genetik analiz

Genomik DNA venöz kandan izole edilmiş lökosit çekirdeklerinden fenol/kloroform kullanılarak standart tekniklerle elde edilmiştir.

5'-CTTCTGTCAGGTGTCCATCC-3= (düz)
5'TGGCGAGGTGTCCACGTAGC-3= (ters)
primerleri kullanılarak PCR yöntemiyle literatürde tanımlandığı şekilde IRS-1 Gly972Arg genotiplenmesi yapılmıştır.¹⁹ Elde edilen materyaller ethidium bromide ile agaroz jelde koyulaştırılarak ultraviyole ışığı altında analiz edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS sürüm 13.0 paket programı kullanılmıştır. Sosyodemografik veriler için tanımlayıcı yöntemler, gruplar arası farklılıklar için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların 49'u kadın, 46'sı erkekti ve hastaların yaş ortalaması 34.3±12.9'du. Hastaları IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi açısından incelediğimizde 84'ü (%88.4) Gly/Gly (Glisin/Glisin) polimorfizmine, 11'i (%11.6) Gly/Arg (Glisin/Arjinin) polimorfizmine sahipti. Çalışma yaptığımız grupta Arg/Arg polimorfizmine sahip birey saptayamadık. Gly/Gly ve Gly/Arg grubunda olan hastaları olanzapine bağlı kilo alımı açısından incelediğimizde, çalışma başında Gly/Gly olanlar 66.6±12.6 kg, Gly/Arg polimorfizmine sahip olanlar 65.9±20.3 kg vücut ağırlığına sahipti. Çalışma öncesinde kilo açısından gruplar arası fark yoktu (p>0.05). Çalışma sonrasında Gly/Gly olanların vücut ağırlığı 71.3±14.1 kilograma çıkarken, Gly/Arg olanlarınki 69.2±22.8 kilograma çıkmıştı. İki grup arasında çalışma sonrası vücut ağırlıkları açısından da bir fark yoktu (p>0.05). Çalışma süresince Gly/Gly olanların vücut ağırlığında ortalama 4.7±5.6kg (%7.1) artış olurken, Gly/Arg polimorfizmine sahip olanlarda 3.3±3.6 kg (%5) artış saptanmıştır. Görüldüğü üzere Gly/Gly polimorfizmine sahip olanlarda gözle-

nen kilo artışı daha fazla olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

VKİ açısından hastaları incelendiğinde, Gly/Gly polimorfizmine sahip olanların VKİ çalışma başlangıcında 24.3±4.8, Gly/Arg polimorfizmine sahip olanlarda 25.2±6.4'tü. Çalışma öncesi VKİ açısından gruplar arası fark yoktu (p>0.05). Çalışma sonrası Gly/Gly polimorfizmine sahip olanların VKİ 25.9±5.4'e çıkarken, Gly/Arg olanların 26.5±7.4'e çıkmıştı. Çalışma sonunda iki grubun VKİ değerleri arasında bir fark bulamadık (p>0.05).

Son olarak kan glikoz düzeyi açısından grupları karşılaştığımızda, Gly/Gly olanların glikoz düzeyi 94.4±14.4mg/dl, Gly/Arg olanların 92.7±18.3 mg/dl idi. Çalışma sonrasında Gly/Gly olanlar 94.8±30.0 mg/dl, Gly/Arg olanlar 95.8±12.1mg/dl kan glikoz düzeyine sahipti. Grupları çalışma başlangıcı ve sonrası ortalama kan glikoz düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık (p>0.05). Grupların vücut ağırlığı, VKİ ve kan glikoz düzeyleri açısından karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

IRS-1 lipit metabolizması, yağ dokusu üretimi, insülin duyarlılığı gibi metabolik yollarda anahtar rol oynayan bir genidir. En çok tip-2 diyabet ile ilişkisi araştırılmış ve son 15 yılda gende gözlenen Gly972Arg polimorfizminde Arg aleli taşıyan bireylerin tip-2 diyabet için artmış bir risk altında olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmalarda toplumun %85-90'ının Gly/Gly polimorfizmine, %10-15'inin Gly/Arg polimorfizmine, %1'den azının ise Arg/Arg polimorfizmine sahip olduğu gösterilmiştir.^{22,23} Orkunoğlu Süer ve arkadaşları, tip-2 diyabet olmayan Türklere oluşturmuş kontrol grubunda Gly/Gly olanların %87.1, Gly/Arg olanların %12.9 olduğunu bildirmiştir.¹⁸ Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların genotipik dağılımı çalışmalarda gözlenen dağılım ile uyumludur.

Şizofrenik bozukluğun genetik yönü farklı açılardan ele alınmaktadır. Yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarıyla normal bireyler arasında genetik farklılıklar araştırılmakta, ayrıca antipsikotiklere bağlı gözlenen kilo alımı ve ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin genetik yönü incelenmektedir.²⁴ Antipsikotiklere bağlı kilo alımının genetik yönünü inceleyen çalışmalarda başlangıç kilosundan %7'nin üzerinde bir artışın klinik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.⁷ Bizim çalışmamızda 6 hafta sonunda Gly/Gly polimorfizmi-

Tablo 1. IRS-1 GLY/GLY ve GLY/ALA polimorfizmine sahip hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri

| | PPAR1 | Sayı | Ort. ± SS | p |
|--|-----------------|------|--------------|-------|
| Boy | Gly/Gly genotip | 84 | 165.9 ± 9.9 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 161.2 ± 10.2 | |
| Tedavi öncesi glikoz düzeyi | Gly/Gly genotip | 84 | 94.4 ± 14.4 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 92.7 ± 18.3 | |
| Tedavi sonrası glikoz düzeyi | Gly/Gly genotip | 84 | 94.8 ± 30.0 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 95.8 ± 12.1 | |
| Tedavi öncesi ağırlık | Gly/Gly genotip | 84 | 66.6 ± 12.6 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 65.9 ± 20.3 | |
| Tedavi sonrası ağırlık | Gly/Gly genotip | 84 | 71.3 ± 14.1 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 69.2 ± 22.8 | |
| Tedavi sonrası ağırlık- tedavi öncesi ağırlık | Gly/Gly genotip | 84 | 4.7 ± 5.6 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 3.3 ± 3.6 | |
| Tedavi öncesi vücut kitle indeksi | Gly/Gly genotip | 84 | 24.3 ± 4.8 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 25.2 ± 6.4 | |
| Tedavi sonrası vücut kitle indeksi | Gly/Gly genotip | 84 | 25.9 ± 5.4 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 26.5 ± 7.4 | |
| Ted. son. vücut kitle indeksi- ted. önc. vücut kitle indeksi | Gly/Gly genotip | 84 | 1.6 ± 9.4 | >0.05 |
| | Gly/Ala genotip | 11 | 1.3 ± 5.4 | |

ne sahip olanlarda ortalama 4.7 kg (%7.1) artışa karşılık Gly/Arg olanlarda 3.3 kg.lık (%5) ortalama bir artış görülmekteyse de, bu artışlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Normalde psikiyatri dışı çalışmaların verilerine göre Gly/Gly polimorfizmine sahip hastalar diyabet ve obezite için daha az risk taşımaktadır;¹⁵ ancak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu polimorfizme sahip olanlar daha çok kilo almıştır. Çalışmamızda VKİ ve kan glikoz düzeyleri açısından iki farklı genotipik yapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi arasındaki ilişkiyi daha önce araştıran bir çalışma olmadığından verilerimizi karşılaştırma olanağı bulamadık.

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları vardı. Bunlardan en önemlisi, çalışma grubundaki hasta sayısının azlığıdır. Genetik çalışmaların doğası gereği belirli polimorfizmler çok az görüldüğünden, hasta sayısı yeterli olmadığında sağlıklı istatistik yapmak zorlaşmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda Arg/Arg polimorfizmine sahip birey saptanmamıştır. Bu kısıtlılık benzer genetik çalışmalarda sık olarak dile getirilmektedir.²⁵ Hastaların daha önce kullanmış olduğu antipsikotik ilaçlar da çalışma sonuçlarını etkilemekte, bu tür çalışmaların olabildiğince ilaç öyküsü olmayan

hastalarla yapılması önerilmektedir.⁶ Çalışmamızda hastalarda birinci ve ikinci kuşak antipsikotik kullanım öyküleri vardı. Bir diğer kısıtlılık da çalışma süresinin altı hafta ile sınırlandırılmış olmasıdır. Hastalar daha uzun süre gözlemlenebilse, belki bir farklılık gözlenebilecekti. Nitekim Tempelman ve arkadaşları leptin genindeki -2548 G/A polimorfizmi ile antipsikotiklere bağlı kilo alımının ilişkisini araştırdıkları çalışmada altı hafta-üç ay arası dönemde bir ilişki bulamazken, dokuz aylık izlem sonunda GG genotipine sahip olanların daha fazla kilo aldığını bildirmiştir.²⁶

Sonuç olarak çalışmamız IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile antipsikotiklere bağlı kilo alımını araştıran ilk çalışmadır ve bazı önemli sonuçları vardır. Birincisi, olanzapin kullanımına bağlı olarak tüm çalışma grubunda vücut ağırlığından bir artış saptanmıştır. İkinci olarak bu artış Gly/Gly polimorfizmine sahip bireylerde daha belirgin olmasına karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Antipsikotiklere bağlı kilo alımında antipsikotiklerin santral sinir sistemindeki etkilerinin yanı sıra, periferik etkilerinin üzerinde genel olarak daha fazla durulmaktadır. Bu etkilerin daha sağlıklı bir şekilde ortaya konabilmesi için çok merkezli, yeterli hasta içeren ve birçok genin ortak etkilerini araştıran çalışmalara gereksinme vardır.

KAYNAKLAR

1. Öyekçin DG. Bir grup şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasında metabolik sendrom sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2009; 10:26-33.
2. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:22-31.
3. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4-10.
4. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:231-238.
5. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:358-363.
6. Müller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2006; 7:863-887.
7. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med Sci Monit* 2006; 12:47-50.
8. 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.
9. Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174:477-489.
10. Ellingrod VL, Miller del D, Taylor SF, Moline J, Holman T, Kerr J. 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.
11. Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 2004; 49:309-329.
12. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12:707-747.
13. Şengül C, Erdal E, Herken H, Aydın N, Karadağ F, Barlas Ö, ve ark. Şizofreni hastalarında olanzapine yanıtla sinaptozomla ilişkili protein (SNAP-25) gen polimorfizmi ilişkisi. *Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni* 2009; 19 (Suppl.1):145-146.
14. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, Backer JM, Araki E, Wilden PA, et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 1991; 352:73-77.
15. Clausen JO, Hansen T, Bjorbaek C, Echwald SM, Urhammer SA, Rasmussen S, et al. Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet* 1995; 346:397-402.
16. Imai Y, Philippe N, Sesti G, Accili D, Taylor SI. Expression of variant forms of insulin receptor substrate-1 identified in patients with no insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4201-4207.
17. Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJM, Dagnelie PC, Mensink RP. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with type 2 diabetes. A meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia* 2003; 46:990-995.
18. Orkunoglu Suer FE, Mergen H, Bolu E, Özata M. Molecular scanning for mutations in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene in Turkish with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2005; 52:593-598.
19. van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, Blaak EE, Feskens EJ. The insulin receptor substrate-1 Gly972Arg polymorphism is not associated with type 2 diabetes mellitus in two population-based studies. *Diabet Med* 2004; 21:752-758.
20. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54:862-871.
21. Chiu CC, Chen KP, Liu HC, Lu ML. The early effect of olanzapine and risperidone on insulin secretion in atypical-naïve schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:504-507.
22. Stumvoll M, Stefan N, Fritsche A, Madaus A, Tschrötter O, Koch M, et al. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and insulin receptor substrate 1 (Gly972Arg) on insulin sensitivity. *J Mol Med* 2002; 80:33-38.
23. Lei HH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Brancati FL. Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 1999; 48:1868-1872.
24. Güneş SÖ, Böke Ö, Kara N, Şahin AR, Bağcı H, Başar Y. Şizofreni hastalarında 5-HT2A reseptörü geni -1438 G/A polimorfizminin incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2006; 7:13-17.
25. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Chang SC, Wang SY, Tsai SJ. Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment. *Psychiatr Genet* 2002; 12:169-171.
26. 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.