

مقایسه اثرات کلوزاپین، اولانزاپین و ریسپریدون با هالوپریدول بر سطح خون ناشتا، کلسترول و تری گلیسرید در مبتلایان به اختلالات سایکوتیک

عباس مسعودزاده^۱، میترا محمودی^{۲*}، ژیلا ترابی زاده^۳، منصور اونق^۴

۱- استادیار گروه اعصاب و روان دانشگاه علوم پزشکی مازندران و عضو مرکز تحقیقات علوم رفتاری بیمارستان زارع

۲- دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴- متخصص بیماریهای اعصاب و روان

دریافت: ۸۷/۷/۳۰، اصلاح: ۸۷/۹/۱۳، پذیرش: ۸۸/۲/۲۳

خلاصه

سابقه و هدف: اختلالات سایکوتیک مهمترین و شایعترین اختلالات روانپزشکی می باشد و داروهای آنتی سایکوتیک (ضد روانپریشی) آتیپیک، به علت نداشتن عوارض خارج هرمی مورد توجه پزشکان و بیماران می باشند، اما از آنجائیکه گزارشهایی مبنی بر وقوع اختلالات متابولیک در بیماران مصرف کننده این داروها منتشر شده. لذا این مطالعه به منظور مقایسه اثر داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک با هالوپریدول انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه کوهورت بر روی ۷۵ نفر از بیماران مبتلا به یکی از اختلالات سایکوتیک (براساس معیارهای DSM-IV) انجام شد. بیماران با توجه به پاسخ درمانی قبلی و یا شروع جدید سایکوز در یکی از چهار گروه درمانی کلوزاپین، اولانزاپین، ریسپریدون (گروه آتیپیک) و هالوپریدول (گروه تیپیک) قرار گرفتند. بیماران مقاوم به درمان در گروه کلوزاپین و بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی در گروه اولانزاپین قرار گرفتند. سطح سرمی قندخون ناشتا، کلسترول و تری گلیسرید بیماران قبل از شروع درمان و ۶ هفته بعد از آن اندازه گیری و با هم مقایسه شد.

یافته ها: از ۷۵ بیمار بستری یا سرپایی ۴۵ نفر از آنها در گروه آتیپیک و ۳۰ نفر در گروه هالوپریدول قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن و جنس همسان بودند. قند خون ناشتا، میانگین سطح قندخون ناشتا، تری گلیسرید و کلسترول در گروه درمانی داروهای آتیپیک قبل از درمان به ترتیب 90.7 ± 16.2 ، 144 ± 35.5 و 163.5 ± 25.1 میلی گرم بر دسی لیتر بود و در گروه هالوپریدول به ترتیب 88.6 ± 27 ، 162.5 ± 38.5 و 164.2 ± 23.3 میلی گرم بر دسی لیتر بود که بعد از درمان در گروه درمانی داروهای آتیپیک به ترتیب 94.4 ± 13.1 ، 168 ± 50.8 و 168.6 ± 33.5 میلی گرم و دسی لیتر در گروه هالوپریدول بعد از درمان به ترتیب 92.9 ± 27 ، 175.3 ± 45.9 و 164 ± 26.5 میلی گرم بر دسی لیتر شد که اختلاف معنی داری باهم نداشتند.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه که داروهای آتیپیک و تیپیک تفاوت قابل ملاحظه ای بر تغییرات سطح خون ناشتا، تری گلیسرید و کلسترول نداشتند. می توان از هر یک از این داروها در شرایط خاص بیمار استفاده نمود.

واژه های کلیدی: داروهای آنتی سایکوتیک، قندخون، کلسترول، تری گلیسرید.

مقدمه

است (۱). با توجه به طول مدت درگیری و سن بیماران زینهای اقتصادی و اجتماعی قابل توجهی برای خانواده بیماران و جامعه به همراه دارد، داروهای

اختلالات سایکوتیک یکی از مهمترین و شایعترین اختلالات روانپزشکی می باشد، شیوع اسکیزوفرنی در آمریکا ۱٪، اختلال دوقطبی ۲٪ و افسردگی ۸٪

□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸۱۵ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است.

* مسئول مقاله:

آدرس: ساری، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

روانپزشک معاینه و پس از تشخیص تحت درمان در یکی از چهار گروه درمانی قرار گرفتند. بیماران SDA و هالوپریدول از نظر سن و جنس همسان شده بودند. سطوح خونی گلوکز، تری گلیسیرید و کلسترول بیماران قبل از شروع درمان و پس از طی ۷ نیمه عمر از مصرف آخرین داروها (Wash out) که حدود یک هفته پس از قطع مصرف آنها بود، اندازه گیری شد. حداقل پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۴ سی سی نمونه خون وریدی از بیماران بستری شده اخذ و پس از جدا کردن سرم و فریز نمودن آن به آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی ساری منتقل شد. بیماران سرپایی نیز برای انجام آزمایش به بیمارستان امام خمینی ارجاع شدند. نمونه ها توسط دستگاه اتوآنالیز کوباس میرا و کیت های پارس آزمون و به روش انزیماتیک مورد بررسی قرار گرفتند. ۶ هفته پس از آغاز درمان با داروهای آنتی سایکوتیک، مجدداً نمونه خون وریدی تمام بیماران اخذ و مورد بررسی قرار گرفت. در صورت بروز عوارض خارج هرمی، ۴ تا ۶ میلی گرم بی پریدین تجویز شد، جهت کنترل آکاتژیا از پروپرانولول و برای بهبود بی قراری و بی خوابی نیز از لورازپام، دیفن هیدرامین یا پرومتازین استفاده شد. بیماران قبل و حین مطالعه در صورت سابقه عدم پاسخ درمانی به این ۴ دارو، سابقه عدم تحمل داروهای فوق الذکر، ابتلا به دیابت شیرین، دیس لیپیدی، بیماریهای زمینه ای دیگر یا سابقه فامیلی دیابت و دیس لیپیدی وارد مطالعه نشدند. همچنین بیمارانی که طی ماه گذشته، فرم دیو دارو را دریافت کردند و بیمارانی که نیازمند داروهایی به جز داروهای مورد مطالعه بودند و کسانی که شدیداً بر انگیزته (آژیته) بوده و درطول درمان و طی دوره فاصله هفته ای (Wash out) نیاز به داروهایی غیر از داروهای فوق را داشتند از مطالعه خارج شدند.

سیس داده ها قبل و پس از درمان با استفاده از آزمونهای آماری t جفت و ANOVA مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۸۶ بیمار مبتلا به انواع اختلال سایکوتیک که وارد مطالعه شدند و نمونه خون اولیه آنها اخذ شد ۱۱ نفر (۳ نفر از آنها به دلایل شخصی، ۱ مورد FBS (قند خون ناشتا) و ۴ نفر مقدار تری گلیسیرید بیشتر از حد طبیعی در آزمایش اولیه داشته ۳ نفر نیز مصرف دارو را قطع کرده بودند). از مطالعه خارج شدند. ۷۵ بیمار مورد مطالعه ۴۵ نفر آنها، SDA (۷ نفر کلوزاپین، ۲۰ نفر اولانزاپین و ۱۸ نفر ریسپریدون) و ۳۰ نفر هالوپریدول دریافت کرده بودند. ۴۱ مرد (۵۴/۶٪) و ۳۴ زن (۴۵/۳٪) بودند که تفاوت معنی داری از نظر جنس بین بیماران در دو گروه SDA و هالوپریدول مشاهده نشد. میانگین سن بیماران گروه SDA، 31 ± 8 سال و گروه هالوپریدول $31/9 \pm 8$ سال بود. از نظر انواع اختلالات سایکوتیک، ۲۹ بیمار (۳۸/۶٪) اسکیزوفرن، ۱۹ بیمار (۲۵/۳٪) اسکیزوافکتیو، ۱۳ بیمار (۱۷/۳٪) دو قطبی، ۱۲ بیمار (۱۶٪) NOS و ۲ بیمار (۲/۶٪) مبتلا به اختلال هذیانی بودند. مقادیر قند خون ناشتا، تری گلیسیرید و کلسترول بیماران قبل از آغاز درمان و ۶ هفته بعد در گروه های مختلف قبل و بعد از درمان تفاوت معنی داری نداشتند (جدول شماره ۱). تغییرات قند خون ناشتا، کلسترول و تری گلیسیرید بیماران شرکت کننده در این مطالعه با جنس یا سن آنها نیز رابطه معنی داری نداشت.

متعددی برای درمان این اختلالات موجود می باشند که یکی از بهترین داروها به سبب داشتن کمترین عوارض و بیشترین اثربخشی داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک می باشند (۱۰۲) این داروها که آنتاگونیست های سروتونین- دوپامین می باشند، در بسیاری از موارد به جز کلوزاپین خط اول درمانی اختلالات سایکوتیک بوده و با وجود گرانتر بودن نسبت به داروهای تیپیک به علت داشتن تأثیر درمانی بهتر، عوارض خارج هرمی کمتر، کاهش احتمال بستری شدن مجدد و حتی کاهش روزهای بستری، کاهش خطر خودکشی و بهبود پیش آگهی بیماران بسیار با صرفه تر می باشند (۸-۱). علیرغم منافع زیاد این داروها، شواهدی مبنی بر افزایش احتمال ابتلا به دیابت، هیپرتری گلیسیریدی یا هیپرکلسترولمی در بیماران مصرف کننده این داروها گزارش شده است (۱۶-۱۰) اما در برخی مطالعات عدم چنین عوارض سوئی را حین مصرف این داروها گزارش کرده اند (۱۸ و ۱۷) و حتی تفاوتی نژادی را در بروز این عوارض محتمل دانسته اند (۱۹). از طرف دیگر مطالعات نشان داده اند که میزان شیوع چاقی و دیابت در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و سایر اختلالات خلقی ۱/۵ تا ۲ برابر جامعه است (۱) به طور قطع نمی توان ایجاد این اختلالات را مربوط به طبیعت بیماریهای سایکوتیک یا عوارض احتمالی این داروها دانست، از طرفی اختلالات متابولیکی مانند هایپرلیپیدی، هایپرکلسترولمی و هایپرگلیسمی با عوارض متعدد قلبی عروقی همراه بوده و موجب افزایش موربیدیتی و مورتالیتی بیماران می شوند (۲۰). انجمن دیابت امریکا (ADA) داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک را در لیست داروهای دیابتوژن قرار نداده است (۲۱).

لذا این مطالعه به منظور بررسی تغییرات سطوح خونی، تری گلیسیرید، کلسترول و قند خون ناشتا بیماران سایکوتیک قبل و پس از مصرف داروهای رایج آنتی سایکوتیک آتیپیک مانند کلوزاپین، اولانزاپین و ریسپریدون در مقایسه با هالوپریدول به عنوان یک داروی آنتی سایکوتیک تیپیک انجام شد تا در صورت اختلال سطوح قند، تری گلیسیرید و کلسترول خون، در پیگیری های بیماران، از موربیدیتی و مورتالیتی پیشگیری کرده و از صرف هزینه های غیر ضروری کاسته شود.

مواد و روشها

این مطالعه کوهورت بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به اختلالات سایکوتیک (بر اساس معیارهای (Diagnostic and statistical manual, DSM IV) (۲۱) انجام شد. بیمارانی که مبتلا اسکیزوفرنی، اسکیزوافکتیو، اختلال هذیانی، اختلالات سایکوتیک (Not Other wised Specified, NOS) و یا اختلال دو قطبی بوده و کانیدید دریافت آنتاگونیست های سروتونین دوپامین (Serotonin- dopamine Antagonist, SDA) یا هالوپریدول بودند وارد مطالعه شدند. بیماران با توجه به پاسخ های درمانی قبلی یا شروع جدید سایکوز به چهار گروه درمانی کلوزاپین، اولانزاپین، ریسپریدون (گروه SDA) و هالوپریدول تقسیم شدند. معیار قرار دادن بیماران در گروه کلوزاپین، مقاوم بودن بیماری و عدم جواب قبلی به دو داروی آنتی سایکوتیک بود. بیماران به توالی وارد مطالعه شده و همچنین بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی که نیاز به داروی SDA داشتند، در گروه اولانزاپین قرار گرفتند. مقدار دارو طبق پروتکل استاندارد و به اندازه کنترل علائم هدف موجود، تنظیم گردید (۲۳ و ۲۲). بیماران توسط یک

جدول شماره ۱. میانگین و انحراف معیار مقادیر ناشتای قند خون، تری گلیسیرید و کلسترول بیماران قبل و بعد از مصرف داروهای آنتی سایکوتیک تیپیک و آتیپیک

کلوزاپین N=7	اولانزاپین N=20	ریسپریدون N=18	آتیپیک (کلی) N=45	هالوپریدول N=30
قبل از درمان	۱۴/۱۸±۹۶/۷	۱۵/۹۴±۸۹/۲۸	۱۶/۲۳±۹۰/۶۹	۲۶/۹۶±۸۸/۶
پلاسما ناشتا	بعد از درمان	۱۱/۰۵±۹۸/۴۵	۱۳/۰۶±۹۴/۳۶	۲۶/۹۶±۹۲/۸۷
تری گلیسیرید سرم	قبل از درمان	۳۷/۹۵±۱۵۰/۲۵	۳۵/۵۲±۱۴۳/۹۸	۳۸/۴۸±۱۶۲/۵۰
بعد از درمان	۳۹/۲۷±۱۵۷/۱۴	۴۴/۱±۱۶۱/۲۲	۵۰/۸۲±۱۶۸/۰۴	۴۵/۹۱±۱۷۵/۲۷
کلسترول	قبل از درمان	۲۵/۳۲±۱۶۹/۳۶	۲۲/۳۰±۱۶۳/۳۹	۲۳/۰۲±۱۶۴/۱۷
سرم	بعد از درمان	۳۹/۴۷±۱۷۱/۲	۲۴/۳۵±۱۶۹/۹۴	۲۶/۴۵±۱۶۳/۹۴

NS: Non Significant

این مطالعه چنین تفاوتی مشاهده نشد و تمامی بیماران در پایان مطالعه شواهد آزمایشگاهی اختلالات متابولیک را نشان ندادند. اختلالات متابولیکی مانند چاقی،

دیابت و دیس لیپیدی موجب افزایش میزان اختلالات قلبی عروقی می شود اما همچنان ایجاد عوارض ناخواسته، داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم در حاله ای از ابهام است. مطالعات انجام شده از لحاظ متدولوژی، جامعه آماری و نمونه گیری دارای نقایص می باشد. بسیاری از آنها مقادیر سرمی گلوکز یا کلسترول و تری گلیسیرید را پیش از درمان اندازه نگرفته اند و فقط در مقطعی از درمان به مقایسه این مقادیر در گروه های مختلف پرداخته اند. مطالعاتی که به بررسی وضعیت متابولیکی بیماران سایکوتیک یا اسکیزوفرن پیش از آغاز درمان با داروهای نورولپتیک پرداخته اند نشان دادند که این بیماران حتی پیش از شروع درمان، قند خون ناشتا، کورتیزول و انسولین بیشتری نسبت به افراد سالم داشته و بیشتر به انسولین مقاومند و میزان عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع دو در آنها شایعتر است. حتی میزان فراوانی ابتلا به دیابت تیپ دو در خانواده بیماران اسکیزوفرن بین ۱۸ تا ۳۰٪ می باشد که بسیار بیشتر از جامعه است (بین ۱/۲ تا ۶/۳٪) (۲۹-۳۲).

در این مطالعه پس از یک دوره فاصله یک هفته ای (Wash out) برای بیماران، مطالعه شروع شد و مقادیر سرمی متغیرها قبل و پس از پایان مطالعه بررسی و مقایسه گردید و بیماران با سابقه خانوادگی دیابت شیرین و دیس لیپیدی از مطالعه خارج شدند. بسیاری از مطالعات به صورت گذشته نگر مقادیر گلوکز و ... اندازه گیری نمودند. از آنجاییکه ممکن است پزشکان آن بیماران در همان زمان از اثرات متابولیک داروها آگاه بوده و پایش قندی بیماران تحت درمان را با گروه آتیپیک به صورت دقیقتری انجام داده باشند، لذا دیابت آنها بیشتر تشخیص داده شده است. تفاوت های نژادی و محیطی در بروز بیماریهای متابولیکی می تواند توجیهی منطقی عدم تأثیر این داروها بر متابولیسم گلوکز و لیپید بیماران مورد مطالعه باشد. از آنجاییکه بسیاری از داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک، اثرات افزایش وزن دارند توصیه می شود در مطالعات کلمتر و تعداد نمونه بیشتر به این متغیر و تأثیر آن بر میزان گلوکز، کلسترول و تری گلیسیرید پرداخته شود تا بتوان نتایج دقیقتری از این عوارض بدست آورد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مقادیر گلوکز پلاسما ناشتا، تری گلیسیرید و کلسترول پس از ۶ هفته مصرف آنتی سایکوتیکهای تیپیک یا آتیپیک تفاوت (افزایش) معنی داری ندارد. مطالعات متعددی مبین اثرات افزایش میزان بروز دیابت یا اختلالات متابولیک در بیماران مبتلا به اختلالات سایکوتیک می باشد از جمله مطالعه Guo و همکاران که روی بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی انجام شد، میزان خطر ابتلا به دیابت در بیماران مصرف کننده آنتی سایکوتیک های آتیپیک بیشتر از آنتی سایکوتیک های تیپیک گزارش کرد. این میزان خطر برای ریسپریدون ۳/۸ برابر و برای اولانزاپین ۳/۷ برابر بود (۲۴). در مطالعه دیگری که به صورت گذشته نگر و روی بیماران اسکیزوفرن انجام شد، میزان بروز دیابت در مصرف کنندگان آنتی سایکوتیک های آتیپیک ۹٪ بیشتر از بیماران مصرف کننده داروهای تیپیک بود. این میزان در مورد کلوزاپین و اولانزاپین و ریسپریدون صدق می کرد و در سنین بالای ۴۰ سال، خطر ابتلا به دیابت در هر دو گروه یکسان بود (۲۵). هر دو مطالعه از این نظر که به صورت گذشته نگر و مقطعی انجام شد، مقادیر اولیه و پیش از آغاز درمان اندازه گیری نشد و فاقد کنترل روی متغیرها بوده اند، دارای نارسایی و تورش هستند.

در مطالعه Kinon و همکاران در بیماران دریافت کننده هالوپریدول و اولانزاپین، تفاوت معنی داری از نظر میزان شیوع افزایش غلظت سرمی گلوکز و کلسترول بین دو گروه مشاهده نشد (۲۶). هر چند که نتیجه آن مشابه نتیجه این مطالعه می باشد اما از آنجا که مقادیر قبل و پس از درمان با هم مقایسه نشده و فقط به گزارش فراوانی موارد بیش از حد نرمال پرداخته است، نمی تواند نتیجه دقیقی ارائه دهد. از طرف دیگر، حامی این مطالعه یکی از شرکت های داروسازی تولید کننده دارو بوده است. وجود تفاوت های نژادی در بروز اختلالات متابولیک امری شناخته شده اند. Ader و همکاران نشان دادند که نژادهای آفریقایی، آمریکایی و یا اسپانیولی احتمال بیشتری برای ابتلا به اختلالات متابولیک ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک به خصوص الانزاپین (در مقایسه با ریسپریدون) دارند (۱۹). عوارض داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک یکسان گزارش نشده، الانزاپین و کلوزاپین بیشتر از داروهای ریسپریدون یا حتی هالوپریدول منجر به بروز اختلالات متابولیک در این بیماران شده اند (۲۷ و ۲۸ و ۱۶-۱۲)، هرچند که در

بدینوسیله از شورای پژوهشی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی
مازندران که حمایت مالی این تحقیق را به عهده داشتند، قدرانی می گردد.

تقدیر و تشکر

Comparison of the Effects of Clozapine, Olanzapine and Risperidone with Haloperidol on Fasting Blood Level of Glucose, Cholesterol and Triglyceride in Patients with Psychotic Disorders

A. Masoudzadeh (MD)¹, M. Mahmoodi (PhD)^{2*}, J. Torabizadeh (MD)³,
M. Onagh (MD)⁴

1. Assistant Professor of Psychiatrics, Behavioral Research Center, Zare Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2. Associate Professor of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3. Associate Professor of Pathology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4. Psychiatric Specialist, Behavioral Research Center, Zare Hospital, Sari, Iran

Received: Oct 21st 2008, Revised: Dec 3rd 2008, Accepted: May 13th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Atypical antipsychotic drugs are first line treatment for psychotic disorders and well tolerated by the patients because of less extra pyramidal side effects and better efficacies. But there are different reports about metabolic dysfunctions that are associated with use of these drugs. So the aim of this study was to compare these side effects among atypical antipsychotic drugs (clozapine, olanzapine, risperidone) and haloperidol.

METHODS In this cohort study psychotic patients (according to DSM IV criteria) due to their response to previous treatment regiment or new onset of disorder were received clozapine, olanzapine, risperidone (atypical group) and haloperidol (typical group). Patients who were resistant to other drugs treated with clozapine and bipolar patients received olanzapine. Fasting blood level of glucose, cholesterol and triglyceride of all patients were measured before initiating and six weeks after drug administration.

FINDINGS: 75 inpatients or out patients with variety of psychotic disorders enrolled the study, as 45 patients were in atypical and 30 in typical drug groups. Two groups were matched by age and sex. The mean level of fasting blood glucose, triglyceride and cholesterol of patients in atypical drug group before treatment was $90.7\% \pm 16.2$, 144 ± 35.5 and 163 ± 25.1 mg/dl, respectively and in typical group it was 88.6 ± 27 , 162.3 ± 38.5 and 164.2 ± 25 mg/dl, respectively. The mean level of fasting blood glucose, triglyceride and cholesterol of patients in atypical drug group after treatment was 94.4 ± 13.1 , 168 ± 50.8 and 168.6 ± 33.5 mg/dl, respectively and in typical group was 92.9 ± 27 , 175.3 ± 45.9 and 164 ± 26.5 mg/dl, respectively that showed no significant difference.

CONCLUSION: Antipsychotic drugs (either typical or atypical) didn't increase fasting blood level of glucose, cholesterol and triglyceride in psychotic patients.

*Corresponding Author;

Address: Department of Pharmacology, Medical School, Khazar Abad Road, Sari

E-mail: mtmhmit@yahoo.com

KEY WORDS: *Antipsychotic agents, Blood glucose, Cholesterol, Triglyceride.*

References

1. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American association of clinical endocrinologists, North American association for the study of obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601.
2. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6): 1018-28.
3. Leucht S, Pitschel Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotic olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotic and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35(1): 51-68.
4. Leucht S, Pitschel Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual atypical antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 180-90.
5. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and metaregression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273): 1371-6.
6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 553-64.
7. Moller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003; 17(11): 793-823.
8. Peuskens J, Moller HJ, Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(4): 305-10.
9. Masan PS. Atypical antipsychotics in the treatment of affective symptoms: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16(1): 3-13.
10. Sacher J, Mossaheb N, Spindelegger C, et al. Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(7): 1633-41.
11. Peuskens J, De Hert M, Mortimer A; SOLIANOL Study Group. Metabolic control in patients with schizophrenia treated with amisulpride or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(3): 145-52.
12. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 290-6.
13. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 425-33.
14. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 856-65.
15. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(4): 337-45.
16. Henderson DC, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(5): 789-97.
17. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2): 92-100.
18. Popovic V, Doknic M, Maric N, et al. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2007; 85(4): 249-56.
19. Ader M, Garvey WT, Phillips LS, et al. Ethnic heterogeneity in glucoregulatory function during treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008; 42(13): 1076-85.

20. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 (Suppl 3): S149-55.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl1): S43-S48.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, (DSM- IV) Washington DC: American Psychiatric Association 1994; pp: 539-50.
23. Kane JM, Marder SR. Schizophrenia: Somatic treatment. In: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive text book of Psychiatry, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2005; pp: 1467-75.
24. Guo JJ, Keck PE, Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jang R, L'italien GJ. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007; 27(1): 27-35.
25. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4): 561-6.
26. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2): 92-100.
27. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1): 19-28.
28. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses--a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154(2): 205-12.
29. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 284-9.
30. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; 47: S67-71.
31. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002; 71: 239-57.
32. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients (letter). *Lancet* 1989; 1(8636): 495.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.