Comparación del efecto de la terapia prolongada con antipsicóticos atípicos o convencionales en la incidencia de diabetes mellitus 2. Revisión sistemática y metaanálisis

Jorge Sapunar Z^{1,2,3}, Sergio Muñoz N³, Tatiana Vásquez A².

Risk of type 2 diabetes mellitus among users of atypical antipsychotic drugs or conventional treatment. Systematic review

Atypical antipsychotic drugs have less extrapyramidal side effects and are more effective to control the clinical manifestations of schizophrenia. However, their use may be associated to a higher incidence of weight gain, dyslipidemia, metabolic syndrome, glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus. We performed a systematic literature search to evaluate the risk of type 2 diabetes mellitus incidence associated to the use of atypical antipsychotic drugs, compared to conventional treatment. If users of all types of atypical antipsychotic drugs are compared with users of conventional treatment, no significant differences in the incidence of type 2 diabetes mellitus were observed. If individual drugs are evaluated, clozapine and risperidone are associated with a higher risk of diabetes than haloperidol. Quetiapine is associated with a lower risk of diabetes than conventional treatment. The quality of the evidence found was low, therefore new studies should be performed (Rev Méd Chile 2009; 137: 1417-26).

(Key words: Antipsychotic agents; Aripiprazole; Diabetes mellitus; Clozapine; Olanzapine; Quetiapine; Risperidone; Ziprasidone; Zotepine)

Recibido el 9 de abril, 2009. Aprobado el 6 de octubre, 2009.

¹Unidad de Endocrinología, ²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. ³Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

Los antipsicóticos atípicos son un grupo de fármacos introducidos sucesivamente para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas crónicas, en consideración a una menor frecuencia de

efectos adversos extrapiramidales respecto a los llamados antipsicóticos convencionales. También tendrían una mayor efectividad en controlar las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. Son considerados antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, zotepina, ziprasidona y aripiprazol, en tanto que clorpromazina, tioridazina, haloperidol, pimozida,

Correspondencia a: Dr. Jorge Sapunar Zenteno. Antumalal 01024, Temuco, Chile. E mail: jsapunar@ufro.cl

trifluoperazina, tiotixeno, flupentixol y flufenazina son ejemplos de antipsicóticos convencionales^{1,2}. A pesar de la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades psiquiátricas crónicas relacionadas con el cambio a esquemas terapéuticos con antipsicóticos atípicos, se han comunicado evidencias, no siempre de buena calidad, asociando el uso de estos fármacos con aumento ponderal^{3,4}, resistencia insulínica⁵⁻⁹, dislipidemia^{10,11}, mayor prevalencia de síndrome metabólico, intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus 2¹¹⁻²⁹ y el desarrollo de complicaciones agudas de la diabetes mellitus³⁰.

La mayor parte de los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos atípicos fueron observados en pacientes con esquizofrenia, enfermedad con una mortalidad asociada que duplica la mortalidad general¹. Susce y cols reportaron, en un estudio de corte transversal, que el riesgo de obesidad y diabetes mellitus en pacientes con enfermedades mentales crónicas, principalmente esquizofrenia, duplicaba al de la población general³¹. Subramaniam y cols encontraron que la prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia, sin tratamiento con antipsicóticos atípicos, fue 30,9% y 16%, respectivamente. Estas cifras superan largamente las observadas en la población general donde se hizo el estudio³².

Debido a la asociación que tienen la esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas crónicas con trastornos cardiometabólicos, el valor que tienen los reportes de casos clínicos y estudios de corte transversal para asociar el uso de antipsicóticos atípicos con estos desenlaces es limitado. Algunos estudios han investigado la incidencia de diabetes mellitus 2 asociada al uso de antipsicóticos atípicos en comparación con la observada en pacientes sin tratamiento o con antipsicóticos convencionales, pero su calidad metodológica en general es baja y sus resultados contradictorios³³⁻⁴⁴.

El propósito de esta revisión sistemática es obtener la mejor evidencia disponible que permita conocer el riesgo de diabetes mellitus 2 incidente asociada al uso de antipsicóticos atípicos en comparación con el tratamiento convencional, en pacientes con enfermedades psiquiátricas crónicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos una revisión sistemática de la literatura buscando estudios que compararan la incidencia de diabetes mellitus 2 en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos con la observada en pacientes recibiendo antipsicóticos convencionales. Se realizó una búsqueda computarizada por MEDLINE utilizando la estrategia: *[atypical antipsychotics] OR clozapine OR olanzapine OR risperidone OR quetiapine OR aripiprazole AND diabetes mellitus*. Adicionalmente realizamos una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los estudios originales.

Se consideraron elegibles revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y estudios observacionales de asociación.

Se seleccionaron para la extracción de datos y análisis aquellos estudios elegibles que incluyeran sólo pacientes sin diabetes mellitus previo a la exposición y en que el desenlace diabetes mellitus 2 incidente fuera definido explícitamente. Fue también criterio de selección que el estudio original estableciera un período mínimo de observación para atribuir el evento diabetes mellitus 2 incidente a la exposición evaluada. En todos los estudios seleccionados la condición de diabético fue establecida por el registro consultado o por estar recibiendo terapia para la enfermedad (hipoglucemiantes orales, insulina). En la mayor parte de los estudios se consideró que la diabetes mellitus incidente era atribuible a la terapia evaluada con al menos 2 meses de exposición.

La calidad de los estudios fue expresada de acuerdo a la escala de Oxford (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, May 2001*), considerando además la calidad de la fuente de obtención de datos de los pacientes y de la definición de diabetes mellitus, el tiempo requerido para atribuir a la exposición el desenlace y el reporte de otras exposiciones o variables de control como edad, género, estado nutricional y antecedentes familiares de diabetes mellitus.

Dos de los autores revisaron los estudios elegibles obtenidos en MEDLINE excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de selección y evaluando su calidad. De cada estudio original se obtuvo el número de eventos reportados con la exposición evaluada (antipsicóticos atípicos) y con los comparadores. El análisis de

los datos se realizó mediante los programa Rev-Man 4.2 (*Cochrane Initiative*) y STATA 10.0 (STATA Corp.) El riesgo del desenlace estudiado fue expresado como *odds ratio* (OR) en consideración a la debilidad de la evidencia disponible. La homogeneidad de los estudios originales fue expresada mediante valor p en un modelo de efectos aleatorios y la consistencia del análisis por I² de Higgins.

La sensibilidad de los métodos estadísticos utilizados se evaluó comparando la magnitud de efecto utilizando OR o RR y comparando la homogeneidad mediante efectos fijos o aleatorios.

RESULTADOS

Mediante la estrategia de búsqueda explicitada encontramos 2.492 citas bibliográficas en MEDLINE, de las cuales 31 cumplían con los criterios de selección. Al revisar los artículos en extenso, sólo

12 de ellos fueron considerados para el análisis. No encontramos estudios que cumplieran con los criterios de selección y que evaluaran los antipsicóticos atípicos zotepina, ziprasidona y aripiprazol.

En la Tabla 1 se presentan los 19 artículos excluidos y la razón de su exclusión¹¹⁻²⁹. En algunos casos en lugar de la diabetes mellitus 2 se consideraron como desenlaces síndrome metabólico o intolerancia a los hidratos de carbono, en otros no hubo comparador o se compararon antipsicóticos atípicos entre sí.

La Tabla 2 muestra los 12 estudios incluidos en el análisis³³⁻⁴⁴. Se trata de un metaanálisis que incluyó ensayos clínicos que reportaron la diabetes mellitus 2 como efecto adverso³⁵, un ensayo clínico aleatorizado que comparó olanzapina con amisulpiride⁴³, un estudio de casos y controles anidado en una cohorte³⁹, un estudio de corte transversal⁴⁴ y 8 cohortes retrospectivas. En todos los estudios las definiciones de diabetes mellitus 2

Tabla 1. Estudios originales elegibles excluidos del análisis y el motivo de su exclusión

ID Estudio	Publicación (año)	Razones de la exclusión
Caro ¹²	2002	Comparó antipsicóticos atípicos
De Hert ¹³	2008	Desenlace fue síndrome metabólico (ATP III)
Filakovic ¹⁴	2005	Desenlace fue intolerancia por hidratos de carbono
Henderson ¹⁵	2000	No hubo comparación con otras exposiciones
Henderson ¹⁵	2005	No hubo comparación con otras exposiciones
Koller ¹⁶	2004	Serie de casos de diabetes mellitus en usuarios de quetiapina
Koller ¹⁷	2002	Serie de casos de diabetes mellitus en usuarios de olanzapina
Koller ¹⁸	2001	Serie de casos de diabetes mellitus en usuarios de clozapina
Kornegay ¹⁹	2002	No reporta el número de eventos
Krosnick ²⁰	2005	No excluyó pacientes con diabetes mellitus prevalente
Leslie ²¹	2004	No reporta el número de eventos
Liebzeit ²²	2001	Revisión sistemática de series de casos
Mackin ²³	2005	No excluyó pacientes con diabetes mellitus prevalente
Meyer ²⁴	2005	Comparó antipsicóticos atípicos
Sernyak ²⁵	2005	Comparó antipsicóticos atípicos, no excluyó pacientes con diabetes mellitus prevalente
Sernyak ²⁶	2003	Desenlace fue hiperglicemia
Taylor ²⁷	2005	No excluyó pacientes con diabetes mellitus prevalente
Taylor ²⁸	2004	No excluyó pacientes con diabetes mellitus prevalente
Wu ²⁹	2007	No consideró diabetes mellitus como desenlace

Tabla 2. Estudios originales incluidos en el análisis y calidad de la evidencia

ID Estudio	Diseño	Fuente	Exposiciones	Comentario	Score Oxford
Barner ³³	Cohorte retrospectiva	Base datos Sistema de Salud	A. Convencionales A. Atípicos	Definición de DM poco sensible	4
Buse ³⁴	Cohorte retrospectiva	Base datos farmacéutica	A. Convencionales A. Atípicos	Definición de DM poco sensible	4
Cavazzoni ³⁵	Meta-análisis de ensayos clínicos	MEDLINE	Placebo Haloperidol A. Atípicos	Definición de DM poco sensible	*
Farwell ³⁶	Cohorte retrospectiva	Base datos farmacéutica	A. Convencionales olanzapina risperidona	Definición de DM poco sensible	4
Fuller ³⁷	Cohorte retrospectiva	Base datos Sistema de Salud	Haloperidol Flufenazina Olanzapina Risperidona	Definición de DM poco sensible	4
Gianfrancesco ³⁸	Cohorte retrospectiva	Base datos Sistema de Salud	A. Convencionales Olanzapina Risperidona	Definición de DM poco sensible	4
Koro ³⁹	Caso/Control anidado	Base datos Sistema de Salud	A. Convencionales Olanzapina Risperidona Otros atípicos	Definición de DM poco sensible	4
Lund ⁴⁰	Cohorte retrospectiva	Programa de esquizofrenia	A. Convencionales Clozapina	Definición de DM poco sensible	4
Miller ⁴¹	Cohorte retrospectiva	Base datos farmacéutica	A. Convencionales Clozapina Olanzapina Risperidona	Definición de DM poco sensible	4
Ollendorff ⁴²	Cohorte retrospectiva	Base datos farmacéutica	A. Convencionales A. Atípicos	Definición de DM poco sensible	4
Peuskens ⁴³	Ensayo clínico	Pacientes con esquizofrenia	Olanzapina Amisulpiride	Definición de DM poco sensible	4
Sernyak ⁴⁴	Corte transversal	Base datos Sistema de Salud	A. Convencionales A. Atípicos	Exclusión de DM prevalente poco sensible	4

DM: Diabetes Mellitus 2. *: No reporta homogeneidad.

prevalente e incidente fueron poco sensibles y en el caso de los estudios de cohortes la fuente de información fue principalmente registros farmacéuticos. El metaanálisis no reportó pruebas estadísticas de homogeneidad ni consistencia.

En la Figura 1, al comparar 62.903 usuarios de antipsicóticos atípicos con 36.383 usuarios de antipsi-

cóticos convencionales, no encontramos diferencias significativas en el riesgo de diabetes mellitus 2 incidente (OR 1,02 IC 95% 0,97 a 1,07 p 0,42). Al analizar por separado cada antipsicótico atípico (Figuras 2, 3, 4 y 5), la clozapina exhibió una tendencia no significativa a un mayor riesgo de diabetes mellitus 2 incidente (OR 1,30 IC 0,91 a 1,86), en tanto que el uso

Figura 1. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con antipsicóticos atípicos en relación con antipsicóticos convencionales.

Figura 2. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con clozapina en relación con antipsicóticos convencionales.

Figura 3. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con olanzapina en relación con antipsicóticos convencionales.

Figura 4. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con risperidona en relación con antipsicóticos convencionales.

Figura 5. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con quetiapina en relación con antipsicóticos convencionales.

Figura 6. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con clozapina en relación con haloperidol.

Figura 7. Magnitud del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente, expresado como OR, en sujetos en tratamiento con risperidona en relación con haloperidol.

de quetiapina se asoció con menor riesgo que el de los antipsicóticos convencionales (OR 0,54 IC 95% 0,41 a 0,69 $p < 0,001$).

Al comparar los antipsicóticos atípicos con algunos antipsicóticos convencionales encontramos que el uso de clozapina se asoció con aumento significativo del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente en relación al de haloperidol (Figura 6), efecto que también se observó con risperidona pero en menor magnitud (Figura 7). El resto de las comparaciones (quetiapina vs haloperidol, antipsicóticos atípicos versus tioridazina, amisulpiride, flufenazina o placebo) se fundamentan en datos sólo de un estudio original en cada caso. Sólo fue significativa la reducción en el riesgo de diabetes mellitus 2 incidente de la quetiapina en relación al haloperidol (OR 0,6 IC 95% 0,42 a 0,86).

DISCUSIÓN

Hace más de 40 años ya se había descrito que tratamientos prolongados con fenotiazinas de baja potencia se asociaban con aumento ponderal. A partir de la década de los noventa y con la incorporación de los antipsicóticos atípicos como fármacos de primera línea en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas crónicas, este problema clínico adquirió importancia epidemiológica². Sin embargo estudios poblacionales también han encontrado que la obesidad es más frecuente entre los pacientes con esquizofrenia y otras

enfermedades psiquiátricas crónicas que la población general, independientemente de su tratamiento^{1,31}.

Existen estudios en animales y humanos que sugieren que la administración de antipsicóticos atípicos inducen hiperfagia y disminuyen la saciedad. Sólo ziprasidona y aripiprazol no son agonistas de receptores 5HT_{1a} y D₂, vinculados al control del apetito^{1,2}.

Los efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos también han sido evaluados, destacando hiperinsulinismo y resistencia a la insulina demostradas con clozapina y olanzapina^{9,10}. Chiu reportó que olanzapina reducía la respuesta insulínica a la hiperglicemia, sugiriendo que este fármaco también afectaba la función de las células β^5 . Hallazgos de significado incierto son una menor activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y aumento en los niveles de leptina con pérdida de la correlación entre los niveles de esta citoquina y el IMC^{1,2}.

El efecto ponderal de los antipsicóticos atípicos en una población usuaria con riesgo cardiometabólico aumentado, ya sea por efectos en el apetito o en la sensibilidad a la insulina necesariamente lleva a considerar un riesgo aumentado de diabetes mellitus 2. Existen múltiples reportes de casos clínicos de diabetes mellitus 2 incidente o agravamiento de diabetes mellitus prevalente con clozapina y olanzapina principalmente y con menor frecuencia para risperidona, quetiapina y ziprasidona^{1,17-19,23}. Al seguir por 5 y 10 años una gran serie clínica de usuarios de clozapina se

reportó una frecuencia de hiperglicemia de ayuno (>126 mg/dl) de 36,6% y 43%, respectivamente^{15,16}.

El aumento en la incidencia de diabetes mellitus 2 asociado al uso de antipsicóticos atípicos es un efecto no deseado del tratamiento, por lo que en un ensayo clínico controlado sólo podría ser considerado como desenlace secundario o reportado como efecto adverso. Otra posibilidad es considerarla como una variable de respuesta en un estudio observacional de cohortes, diseño en que sería fundamental excluir de la mejor forma posible la diabetes mellitus prevalente y considerar variables de control que afecten el riesgo de diabetes mellitus incidente. Todos estos hechos permitían anticipar que la calidad de la evidencia disponible para responder la pregunta de búsqueda no sería óptima.

Once de los 12 estudios incluidos en nuestro análisis tenían un puntaje 4 en la escala de Oxford y todos utilizaron criterios para definir diabetes mellitus poco satisfactorios (uso de hipoglucemiantes orales o insulina, autorreporte, diagnóstico en la ficha clínica). En las 8 cohortes retrospectivas analizadas la fuente de información

fueron registros de prescripción de fármacos y fichas clínicas de centros de salud. La única revisión sistemática disponible no reportó pruebas estadísticas para describir la homogeneidad de sus resultados.

Con todas estas limitaciones podemos concluir que el uso de clozapina se asoció con un importante aumento del riesgo de diabetes mellitus 2 incidente en comparación con el uso de haloperidol, efecto que también mostró risperidona pero en menor cuantía. El uso de quetiapina se asoció con un menor riesgo de diabetes mellitus incidente que el uso de antipsicóticos convencionales.

Es necesario diseñar mejores estudios para contestar la pregunta de búsqueda y que permitan identificar pacientes en riesgo de desarrollar la complicación.

Agradecimientos

Queremos agradecer la valiosa cooperación de la Sra. Cristina Miranda, del Centro Saval Temuco en la obtención de las referencias bibliográficas para el estudio.

REFERENCIAS

1. ANANTH J, PARAMESWARAN S, GUNATILAKE S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10: 2219-29.
2. BAPTISTA T, ZÁRATE J, JOOBER R, COLOSANTE C, BEAULIEU S, PÁEZ X, HERNÁNDEZ L. Drug induced weight gain, and impediment to successful pharmacotherapy: Focus in antipsychotics. *Current Drug Targets* 2004; 5: 279-99.
3. ÜCOK A, GAEBEL W. Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World Psychiatry* 2008; 7: 58-62.
4. ANDERSEN SW, CLEMOW DB, CORYA SA. Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1468-76.
5. CHIU C, CHEN K, LIU H, LU M. The early effect of Olanzapine and Risperidone on insulin secretion in atypical-naïve schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 504-7.
6. HARDY TA, MEYERS AL, YU J, SHANKAR SS, STEINBERG HO, PORSKEN NK. Acute insulin response and B-cell compensation in normal subjects treated with Olanzapine or Risperidone for 2 weeks. *Diabetes Care* 2007; 30: 157-8.
7. HENDERSON DC, CAGLIERO E, COPELAND PM, BORBA CP, EVINS E, HAYDEN D 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: 19-28.
8. HOWES OD, SMITH S, GAUGHRAN FP, AMIEL SA, MURRAY RM, PILOWSKY LS. The relationship between prolactin levels and glucose homeostasis in antipsychotic-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 6: 629-31.
9. MCKEE JR, BODFISH JW, MAHORNEY SL, HEETH WL, BALL MP. Metabolic effects associated with atypical antipsychotic treatment in the developmentally disabled. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1161-8.
10. MELKERSSON KI, DAHL ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations

- of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology* 2003; 170: 157-66.
11. WU R, ZHAO J, ZHAI J, GUO X, GUO W. Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 374-9.
12. CARO JJ, WARD A, LEVINTON C, ROBINSON K. The risk of diabetes during Olanzapine use compared with Risperidone use: A retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1135-9.
13. DE HERT M, SCHREURS V, SWEERS K, VAN EYCK D, HANSENS L, SINKO S ET AL. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 2008; 101: 295-303.
14. FILAKOVIC P, LAUFER D, RADANOVIC-GRGURIC L, KOIC O, FIJACKO M, DURKOVIC M. Newer antipsychotics and glucose metabolism: A comparison between Olanzapine and Risperidone. *Psychiatria Danubina* 2005; 17: 63-6.
15. HENDERSON DC, CAGLIERO E, GRAY C, NASRALLAH RA, HAYDEN DL, SCHOENFELD DA, GOFF DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-81.
16. HENDERSON DC, NGUYEN DD, COPELAND PM, HAYDEN DL, BORBA CP, LOUIE PM ET AL. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: Results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116-21.
17. KOLLER EA, WEBER J, DORAISWAMY PM, SCHNEIDER BS. A survey of reports of Quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 857-63.
18. KOLLER E, DORAISWAMY P. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841-52.
19. KOLLER E, SCHNEIDER B, BENNETT K, DUBITSKY G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001; 111: 716-23.
20. KORNEGAY CJ, VASILAKIS-SCARAMOZZA C, JICK H. Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom General Practice Research Database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 758-62.
21. KROSNIK A, WILSON MG. A retrospective chart review of the clinical effects of atypical antipsychotic drugs on glycemic control in institutionalized patients with schizophrenia and comorbid diabetes mellitus. *Clin Ther* 2005; 27: 320-6.
22. LESLIE DL, ROSENHECK RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1709-11.
23. LIEBZEIT KA, MARKOWITZ JS, CALEY CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 25-32.
24. MACKIN P, WATKINSON HM, YOUNG AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: A cross-sectional study. *Diabetologia* 2005; 48: 1430-1.
25. MEYER JM, PANDINA G, BOSSIE CA, TURKOZ I, GREENSPAN A. Effects of switching from Olanzapine to Risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27: 1930-41.
26. SERNYAK MJ, GULANSKI B, ROSENHECK R. Undiagnosed in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1463-7.
27. SERNYAK MJ, GULANSKI B, LESLIE DL, ROSENHECK R. Undiagnosed hyperglycemia in Clozapine-treated patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 605-8.
28. TAYLOR D, YOUNG C, MOHAMED R, PATON C, WALWYN R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus among inpatients antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 182-6.
29. TAYLOR D, YOUNG C, ESOP R, PATON C, WALWYN R. Testing for diabetes in hospitalized patients prescribed antipsychotic drugs. *BIP* 2004; 185: 152-6.
30. HENDERSON DC. Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis, and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 27): 10-14.
31. SUSCE MT, VILLANUEVA N, DÍAZ FJ, DE LEÓN J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illness: A cross-sectional survey. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 167-173.
32. SUBRAMANIAM M, CHONG S, PEK E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 345-7.
33. BARNER JC, WORCHEL J, YANG M. Frequency of new-onset diabetes mellitus and use of antipsychotic drugs among Central Texas veterans. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1529-38.
34. BUSE JB, CAVAZZONI P, HORNBUCKLE K, HUTCHINS D, BREIER A, JOVANOVIC L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 164-70.
35. CAVAZZONI P, MUKHOPADHYAY N, CARLSON C, BREIER A, BUSE J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. *BIP* 2005; 185 (suppl 47): s94-s101.
36. FARWELL WR, STUMP TE, WANG J, TAFESSE E, L'ITALIEN G, TIERNEY WM. Weight gain and new onset diabetes

- associated with Olanzapine and Risperidone. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1200-5.
37. FULLER MA, SHERMOCK KM, SECIC M, GROGG AL. Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking Risperidone and Olanzapine. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1037-43.
38. GIANFRANCESCO FD, GROGG AL, MAHMOUD RA, WANG R, NASRALLAH HA. Differential effects of Risperidone, Olanzapine, Clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: Findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2003; 63: 920-30.
39. KORO CE, FEDDER DO, L'ITALIEN G, WEISS SS, MAGDER LS, KREYENBUHL J ET AL. Assessment of independent effect of Olanzapine and Risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243-7.
40. LUND BC, PERRY PJ, BROOKS JM, ARNDT S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1172-6.
41. MILLER EA, LESLIE DL, ROSENHECK RA. Incidence of new-onset diabetes mellitus among patients receiving atypical neuroleptics in the treatment of mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 387-95.
42. OLLENDORF DA, JOYCE AT, RUCKER M. Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical versus conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Med Gen Med* 2004; 6: 5-13.
43. PEUSKENS J, DE HERT M, MORTIMER A. Metabolic control in patients with schizophrenia treated with amisulpride or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 145-52.
44. SERNYAK MJ, LESLIE DL, ALARCÓN RD, LOSONCZY MF, ROSENHECK R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561-6.