

УТИЦАЈ КЛОЗАПИНА И РИСПЕРИДОНА НА МЕТАБОЛИЧКЕ ПАРАМЕТРЕ И ФУНКЦИЈУ ЈЕТРЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ШИЗОФРЕНИЈОМ

Катарина Радоњић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац

CLOZAPINE AND RISPERIDONE INFLUENCE ON METABOLIC PARAMETERS AND LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Katarina Radonjic

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

САЖЕТАК

Циљ. Познато је да атипични антипсихотици доводе до метаболичких поремећаја и оштећења јетре. Циљеви студије били су да се испита да ли клозапин и рисперидон утичу на повећање нивоа глукозе, холестерола, трансаминаза и билирубина у серуму, и да се утврди да ли постоји разлика између ових антипсихотика у утицају на поменуте биохемијске параметре.

Метод. Истраживање је спроведено као студија пресека болнички лечених пацијената на Психијатријској клиници КЦ „Крагујевац“ током 2009. године. Укључени су пацијенти са шизофренијом који су били на терапији клозапином или рисперидоном. За анализу су коришћени резултати лабораторијских анализа које су пацијентима урађене током болничког третмана. За статистичку обраду података користили су се z-тест, Студентов t-тест и дескриптивна статистика.

Резултати. У истраживање је укључен 91 пацијент. Заступљена су пацијенти оба пола, од 21 до 73 године, који су подељени у две групе на основу терапије коју су добијали: клозапин (n = 44) и рисперидон (n = 47). Учесталост повишене глукозе код пацијената на клозапину била је 41,46% наспрам 27,66% код пацијената на рисперидону. Учесталост повишеног холестерола код пацијената на клозапину била је 23,08% наспрам 35,29% код пацијената на рисперидону. Седам пацијената од укупно 42 лечених клозапином (16,67%) имало је знатно повећање AST у поређењу са три од 46 пацијената лечених рисперидоном (6,52%). Ипак, није нађена статистички значајна разлика између њих.

Закључак. Резултати су показали да клозапин и рисперидон утичу на повећање вредности метаболичких параметара и параметара функције јетре код пацијената са шизофренијом, али међу њима није утврђена статистички значајна разлика. Те пацијенте треба редовно биохемијски пратити да би се благовремено открили могући нежељени ефекти.

Кључне речи: клозапин; рисперидон; шизофренија; хемијска анализа крви; токсичност лекова.

УВОД

У последњој деценији, антипсихотици друге генерације (атипични антипсихотици) показали су бројне предности у односу на антипсихотике прве

ABSTRACT

Objective. It is well known that atypical antipsychotics cause metabolic disturbances and liver dysfunction. The aims of the study were to explore whether clozapine and risperidone increase glucose, cholesterol, transaminases and bilirubin levels in serum, and to determine whether there is a difference in influence on mentioned biochemical parameters between these antipsychotics.

Methods. A cross-sectional study of the patients hospitalized in 2009 in Psychiatric Clinic, Clinical Center "Kragujevac" was done. Patients with schizophrenia treated with clozapine or risperidone were included. The results of laboratory parameters which were performed for patients during their hospital treatment were used for analysis. Statistical analysis was performed by using z test, Student's t-test and descriptive statistics.

Results. The study included 91 patients, both genders, aged 21-73, which were divided into two groups according to the treatment: clozapine (n=44) and risperidone (n=47). The frequency of elevated glucose level in clozapine-treated group was 41.46% vs. 27.66% in risperidone-treated group. The frequency of elevated cholesterol level in clozapine-treated group was 23.08% vs. 35.29% in risperidone-treated group. Seven of 42 patients in clozapine-treated group (16.67%) had a significant increase in AST, in comparison with 3 of 46 patients in risperidone-treated group (6.52%). However, there was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion. The results showed that clozapine and risperidone had an influence on increased values of metabolic parameters and parameters of liver function in patients with schizophrenia, but there was no statistically significant difference between these drugs. These patients should be regularly biochemically monitored for early detection of possible side effects.

Keywords: clozapine; risperidone; schizophrenia; blood chemical analysis; drug toxicity.

генерације у погледу позитивних, негативних, когнитивних и афективних симптома и ређег јављања екстрапирамидалних нежељених ефеката (1, 2). Упркос овим неоспорним предностима, атипични антипсихотици (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, зипрасидон) доводе се у везу

са метаболичким поремећајима, као што су повећање телесне тежине и гојазност, дијабетес и хиперлипидемија (3–6). Прекомерна телесна тежина, хипергликемија и хиперлипидемија су фактори ризика за кардиоваскуларна обољења, као што су инфаркт миокарда и цереброваскуларни инсулт. То је нарочито значајно код пацијената са шизофренијом јер је ова популација често изложена и другим факторима ризика, попут пушења и седентерног начина живота (4). Последица тога је за око 20% смањен очекивани животни век ових пацијената у поређењу с општом популацијом (7). Због превенције далекосежних последица метаболичких фактора ризика код пацијената са шизофренијом, веома је важно пажљиво одабрати антипсихотик. Пошто атипични антипсихотици имају сличну ефикасност, профил нежељених ефеката постаје најбитнији сегмент приликом одабира третмана (8). Атипични антипсихотици се разликују према склоности да изазову гојазност, хипергликемију и хиперлипидемију. Према мишљењу групе експерата, клозапин и оланзапин показују највећу склоност, рисперидон и кветиапин имају умерени ефекат, док арипипразол и зипрасидон имају најмању склоност ка изазивању поменутих нежељених ефеката (3).

За више од хиљаду лекова утврђено је да могу бити одговорни за нежељена дејства на јетри, а 16% њих су неуропсихијатријски лекови, међу којима се налазе и атипични антипсихотици (9). Асимптоматско пролазно повећање трансаминаза (AST, ALT) и билирубина описано је код чак 50% пацијената лечених атипичним антипсихотикима, мада они ретко доводе до озбиљне хепатотоксичности (10). Ипак, неки од њих имају потенцијал да изазову озбиљну дисфункцију јетре, нарочито клозапин, оланзапин и рисперидон (11).

Циљеви студије били су да се испита да ли клозапин и рисперидон утичу на повећање нивоа глукозе, холестерола, трансаминаза и билирубина у серуму, и да се утврди да ли постоји разлика између ових антипсихотика у утицају на поменуте биохемијске параметре. Ово истраживање треба да укаже на метаболички статус и параметре функције јетре пацијената с подручја Крагујевца и околине, који болују од шизофреније и лече се клозапином или рисперидоном.

БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као студија пресека хоспитално лечених пацијената на Психијатријској клиници КЦ „Крагујевац“ током 2009. године. У студију су укључени пацијенти са дијагнозом шизофреније (МКБ 10, F20) који су клозапин или рисперидон узимали у периоду од најмање годину дана. Критеријуми за искључивање су конкомитантна обољења (дијабетес мелитус, урођена или стечена дислипидемија, инсуфицијенција јетре, хепатитиси различитих етиологија). За анализу су коришћени подаци из историја болести, терапијских листа и резултата лабораторијских анализа (глукозе, укупног холестерола, AST, ALT, укупног и директног билирубина) које су урађене пацијентима за време њиховог болничког третмана.

Статистичка обрада података спроведена је употребом програма SPSS 18.0 (12). За тестирање хипотезе о утицају лека на повећање вредности биохемијских параметара у односу на референтне вредности коришћен је z-тест (One Sample Test). За тестирање хипотезе о постојању разлике између вредности биохемијских параметара код пацијената лечених клозапином или рисперидоном коришћен је Студентов t-тест, док је анализа демографских података пацијената извршена помоћу дескриптивне статистике. Резултати студије изражени су као средња вредност ± стандардна девијација (SD). Сва тестирања хипотеза била су двострана, са нивоом значајности од 5%. Величина узорка израчуната је на основу следећих параметара: снаге студије $P = 80\%$ и $\alpha = 0,05$ и величине ефекта, помоћу софтверског програма G^* Power (13).

РЕЗУЛТАТИ

У студију је укључен 91 пацијент. Заступљени су пацијенти оба пола, од 21 до 73 године, који су на основу терапије коју су добијали подељени у две групе. У групи пацијената лечених клозапином биле су 44 особе. Распон дневних доза клозапина кретао се 50–600 mg, а највећи број пацијената узимао је дозу 100 mg (27,3%) и 200 mg (25%). У групи пацијената лечених рисперидоном било је 47 особа. Распон дневних доза рисперидона кретао се 1–6 mg, а највећи

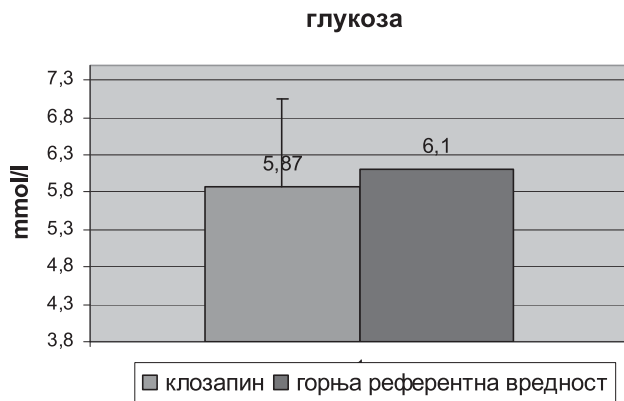
Табела 1. Демографске карактеристике пацијената.

	Клозапин (n = 44)	Рисперидон (n = 47)
Старост (године)	40,77 ± 10,49	45,68 ± 11,42
Пол (ж/м) (%)*	15/29 (34,1/65,9)	21/26 (44,7/55,3)
Место становања (1/2) (%)*	14/30 (31,8/68,2)	13/34 (27,7/72,3)
Дозни режим	50–600 mg дневно	1–6 mg дневно

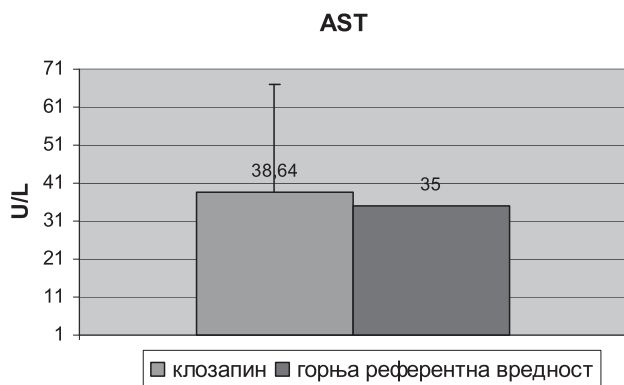
*ж – женски, м – мушки; 1 – село, 2 – град;

бројеви представљају средњу вредност +/- стандардну девијацију

број пацијената узимао је дозу 4 mg (27,7%) и 2 mg (23,4%). Остале демографске карактеристике пацијената видети у табели 1. Подаци свих пацијената статистички су обрађени, а комплетни подаци о вредностима свих биохемијских параметара који су се испитивали били су доступни за 29 пацијената.



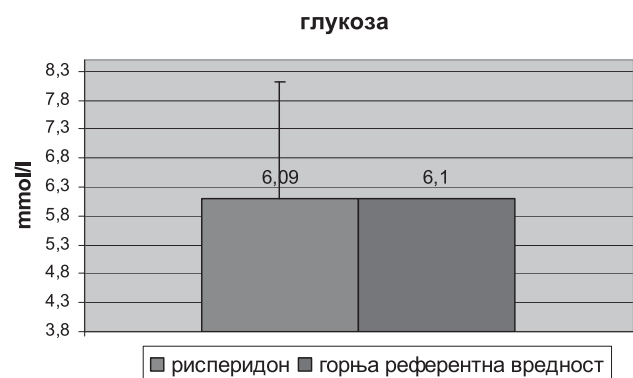
Слика 1. Вредности глукозе у групи са клозапином.



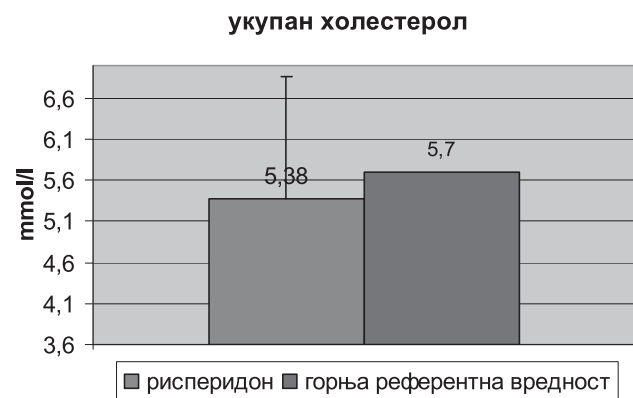
Слика 2. Вредности АСТ у групи са клозапином.

Средња вредност глукозе код 41 пацијента лечених клозапином била је 5,87 mmol/l (SD = 1,19) у поређењу са 6,09 mmol/l (SD = 2,02) код 47 пацијената лечених рисперидоном (слике 1 и 3). Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 4,2 mmol/l, а максимална 9 mmol/l. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 3,8 mmol/l, а максимална 12,6 mmol/l, што је изнад референтне вредности (3,8–6,1 mmol/l). Студентовим t-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,541$). Ипак, 17 од 41 пацијента на клозапину (41,46%) имало је повишене вредности глукозе у серуму, наспрам 13 од 47 пацијената на рисперидону (27,66%). У групи пацијената лечених клозапином 4 од 41 пацијента (10%) имали су вредности глукозе изнад 7,8 mmol/l, наспрам 7 од 47 пацијената на рисперидону (14,89%). Толико повишене вредности указују на предијабетесно стање. Израчунат је ризик за дијабетес *odds ratio*, OR = 0,62 (95% интервал поверења 0,167–2,283), али он није био значајан.

Средња вредност укупног холестерола код 13 пацијената на клозапину била је 4,96 mmol/l (SD = 0,98) у поређењу са 5,38 mmol/l (SD = 1,48) код 17 пацијената на рисперидону (слика 4). Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 3,4 mmol/l, а максимална 7,18 mmol/l. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 2,97 mmol/l, а максимална 8,1 mmol/l, што је изнад референтне вредности (3,6–5,7 mmol/l). Студентовим t-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,383$). Ипак, 3 од 13 пацијента на клозапину (23,08%) имали су повишене вредности холестерола у серуму, наспрам 6 од 17 пацијената (35,29%) на рисперидону.



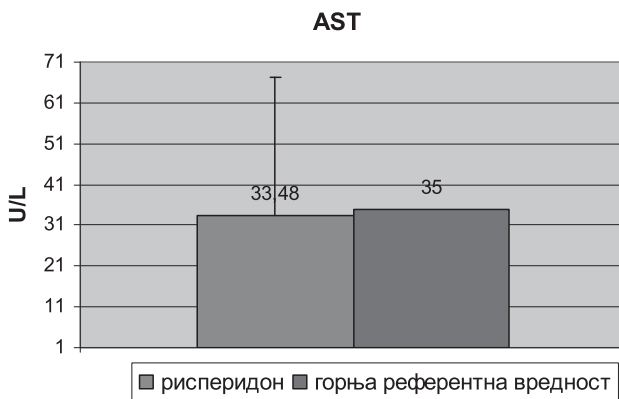
Слика 3. Вредности глукозе у групи са рисперидоном.



Слика 4. Вредности холестерола у групи са рисперидоном.

Средња вредност АСТ код 42 пацијента на клозапину била је 38,64 U/L (SD = 28,48) у поређењу са 33,48 U/L (SD = 33,76) код 46 пацијената на рисперидону (слика 2 и 5). Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 15 U/L, а максимална 119 U/L. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 11 U/L, а максимална 211 U/L, што је знатно изнад референтне вредности (1–35 U/L). Студентовим t-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,420$). Ипак, 14 од 42 пацијента на клозапину (33,33%) имало је повишене вредности АСТ у серуму, наспрам 11 од 46 пацијената на рисперидону

(23,91%). Знатно повишене вредности (2–3 пута у односу на референтне) имало је 7 од 42 пацијента на клозапину (16,67%) наспрам 3 од 46 пацијента на рисперидону (6,52%). Постоји значајан ризик за хепатитис $OR = 2,86$ (95% интервал поверења 0,690–11,910).



Слика 5. Вредности АСТ у групи са рисперидоном.

Средња вредност *ALT* код 42 пацијента на клозапину била је 27,4 U/L (SD = 17,26) наспрам 24,07 U/L (SD = 11,09) код 46 пацијената на рисперидону. Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 10 U/L, а максимална 90 U/L. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 11 U/L, а максимална 56 U/L, што је изнад референтне вредности (1–37 U/L). Студентовим *t*-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,279$). Ипак, 7 од 42 пацијента на клозапину (16,67%) имало је повишене вредности *ALT* у серуму, наспрам 5 од 46 пацијената на рисперидону (10,87%). Знатно повишене вредности (2–3 пута у односу на референтне) имало је 2 од 42 пацијента на клозапину (4,76%), док није било пацијената лечених рисперидоном са толико повишеним вредностима *ALT*.

Средња вредност *укупног билирубина* код 40 пацијената на клозапину била је 11,82 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 5,64) наспрам 12,75 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 7,72) код 44 пацијента на рисперидону. Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 0,9 $\mu\text{mol/l}$, а максимална 27,2 $\mu\text{mol/l}$. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 2,4 $\mu\text{mol/l}$, а максимална 45,8 $\mu\text{mol/l}$, што је изнад референтне вредности (5–21 $\mu\text{mol/l}$). Студентовим *t*-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,775$). Ипак, 3 од 40 пацијената на клозапину (7,5%) имало је повишене вредности *укупног билирубина* у серуму, наспрам 3 од 44 пацијента на рисперидону (6,82%).

Средња вредност *директног билирубина* код 40 пацијената на клозапину је 2,39 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 1,84) наспрам 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 1,7) код 44 пацијента на

рисперидону. Минимална вредност код пацијената на клозапину била је 0,2 $\mu\text{mol/l}$, а максимална 9 $\mu\text{mol/l}$. Минимална вредност код пацијената на рисперидону била је 0,1 $\mu\text{mol/l}$, а максимална 9,8 $\mu\text{mol/l}$, што је изнад референтне вредности (0,1–3,4 $\mu\text{mol/l}$). Студентовим *t*-тестом није утврђена разлика између ова два лека ($p = 0,654$). Ипак, 5 од 40 пацијената на клозапину (12,5%) имало је повишене вредности *укупног билирубина* у серуму, наспрам 7 од 44 пацијента на рисперидону (15,91%).

ДИСКУСИЈА

Из литературе је познато да је учесталост хипергликемије, хиперлипидемије и оштећења јетре релативно честа код пацијената са шизофренијом који узимају атипичне антипсихотике. Клозапин и оланзапин показују највећу склоност ка изазивању поменутих нежељених ефеката, рисперидон и кветиапин имају умерени ефекат, док је дејство арипипразол и зипрасидон најмање штетно (3).

Резултати ове студије показују да су пацијенти лечени клозапином или рисперидоном имали вредности глукозе, холестерола и параметара функције јетре у горњим границама референтних вредности. Статистички значајна разлика међу терапијским групама није доказана, односно не може се тврдити да клозапин има већу склоност да утиче на повећање вредности ових биохемијских параметара него рисперидон.

Подаци већине студија указују на то да је преваленца за оба типа дијабетеса код особа са шизофренијом 1,5–2 пута већа него у општој популацији (14). Има доказа да је клозапин повезан с већим ризиком од дијабетеса у поређењу са рисперидоном (15). Lindenmayer и сарадници (16) утврдили су да је 7 од 108 пацијената лечених клозапином, односно оланзапином, односно рисперидоном или халоперидолом имало дијабетес, а током периода од осам недеља примећено је знатно повећање нивоа глукозе у серуму код пацијената на клозапину ($n = 27$) и код оних на халоперидолу ($n = 25$), док су само три пацијента на рисперидону имали повишене вредности глукозе. Кого и сарадници (17) процењивали су ризик за хиперлипидемију и дијабетес повезан с употребом рисперидона и он је износио 1,1 (95% интервал поверења 0,6–2,1), док је код пацијената који нису користили антипсихотик ризик био 2,2 (95% интервал поверења 0,9–5,2). У нашем истраживању није било поређења са контролном групом – пацијентима који не узимају антипсихотик, али је показано да пацијенти имају вредности глукозе на горњој граници нормалних вредности. Око 40% пацијената лечених клозапином имало је повишене вредности глукозе у серуму, док је

чак 10% њих имало вредности изнад 7,8 mmol/l. Овакво стање се означава као поремећена толеранција на глукозу, и код ових пацијената постоји ризик да ће оболети од дијабетеса мелитуса типа 2 за приближно 10 година (2). У студији Smith-а и сарадника (18) нађено је да су пацијенти лечени рisperидоном, оланзапином и клозапином имали нормалне вредности глукозе које се нису значајно разликовале међу терапијским групама, што је у складу са резултатима нашег истраживања.

Leitao-Azevedo и сарадници (19) утврдили су да је преваленца дислипидемије у студији пресека 124 пацијента са шизофренијом била 84,7%. Резултати нашег истраживања показују да је петина пацијената на клозапину имала повишене вредности холестерола, и око 35% пацијената на рisperидону. Tarricone и сарадници (20) нашли су да су сви пацијенти третирани атипичним антипсихотикима (клозапином, оланзапином, рisperидоном или кветиапином) имали веће средње вредности гликемије и триглицерида него контролни субјекти. У студији Lindenmayer-а и сарадника (16), која је поредила ниво холестерола код пацијената на клозапину, оланзапину, халоперидолу и рisperидону, показала је да је средња вредност холестерола била повећана код пацијената на клозапину и оланзапину.

Стратегија у избору антипсихотика требало би да се врши и на основу процене толеранције јетре с обзиром на не тако малу инциденцу обољења јетре код пацијената са шизофренијом (присуство фактора ризика као што су алкохолизам, злоупотреба лекова и дрога, полимедикација укључујући и хепатотоксичне лекове међу којима су и атипични антипсихотици). Пролазно асимптоматско и дозно независно повећање трансаминаза може се јавити услед примене клозапина, оланзапина, амилсулприда, рisperидона и кветиапина (21). У овом истраживању средња вредност AST била је изнад референтне вредности код пацијената на клозапину. Средње вредности трансаминаза биле су нешто више код пацијената лечених клозапином него код пацијената лечених рisperидоном, али није било статистички значајне разлике. Пацијенти лечени клозапином имали су три пута већи ризик за добијање повишених вредности AST него пацијенти лечени рisperидоном.

Mouradin-Stamatiadis и сарадници (22) нашли су шест случајева озбиљног повећања трансаминаза код 23 пацијента са шизофренијом лечених рisperидоном, амилсулпридом, оланзапином и клозапином; један од њих повезан је с употребом клозапина, а један с употребом рisperидона. У нашем истраживању није било значајног клиничког оштећења јетре, попут хепатитиса, али је код скоро трећине пацијената на рisperидону AST била повећана.

Познато је да се билирубин акумулира у крви када постоји оштећење јетре, запушење жучних путева или повећано разарање еритроцита. Узрок повишења може бити дуготрајно лечење одређеним лековима, међу којима су и атипични антипсихотици (23). Вредности укупног и директног билирубина код обе групе пацијената биле су у границама референтних вредности и није било статистички значајне разлике међу групама. Резултати ове студије у складу су са претходним студијама које су показале да се током лечења атипичним антипсихотикима често може јавити асимптоматско повећање ензима јетре али да су значајна повећања ензима ретка.

Иако неколико студија указује на различит степен утицаја атипичних антипсихотика на настанак метаболичких нежељених ефеката и оштећења јетре код пацијената са шизофренијом, ова студија није доказала да клозапин показује већу склоност од рisperидона да изазове поменуте нежељене ефекте. Међутим, средње вредности појединих параметара у обе групе пацијената биле су близу горњих референтних вредности. Упркос ограничењима студије (дизајн студије пресека, мали узорак, недостатак контролне групе, конкомитантна терапија), налази су у складу са претходним доказима у литератури који потврђују да је ризик од настанка хипергликемије, хиперлипидемије и оштећења јетре повећан код пацијената са шизофренијом који се лече клозапином или рisperидоном. Код таквих пацијената неопходно је редовно пратити ниво глукозе, липида и параметре функције јетре и по потреби размотрити алтернативну терапију атипичним антипсихотиком који има бољи однос користи и ризика.

СКРАЋЕНИЦЕ:

ALT – аланин аминотрансфераза

AST – аспартат аминотрансфераза

МКБ 10 – Међународна Класификација Болести, 10. ревизија

SD – стандардна девијација

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 7–14.
2. 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: 596–601.

3. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1–17.
4. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 369–74.
5. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004; 64: 701–23.
6. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 4–18.
7. Harris E, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11–53.
8. Fleishhaker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 514–9.
9. Dumortier G, Cabaret W, Stamatidis L, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale* 2002; 28: 542–51.
10. Hummer M, Kurz M, Kurtzhaler I, et al. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Pharmacol* 1997; 17: 314–7.
11. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 1999; 29: 1347–51.
12. SPSS for Windows. Rel. 18.0.0. Chicago: SPSS Inc., 2009.
13. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biochemical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175–91.
14. Semyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with the use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561–6.
15. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19: 1–93.
16. 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: 290–6.
17. Koro CE, Fedder DO, Gilbert 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.
18. Smith RC, Lindenmayer JP, Bark N, et al. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 183–94.
19. Leitao-Azevedo CL, Guimaraes R, Abreu MG, et al. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 301–4.
20. Tarricone I, Casoria M, Gozzi BF, et al. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a Community Mental Health Centre. *BMC Psychiatry* 2006; 16: 6–11.
21. Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 215–22.
22. Mouradian-Stamatidis L, Dumortier G, Januel D, Delmas BA, Cabaret W. Liver function tests during treatment with antipsychotic drugs: a case series of 23 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1409–11.
23. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275–311.