

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Metabolic changes during clozapine or olanzapine treatment in paranoid schizophrenic patients

Saulė Starkauskaitė¹, Erikas Vasiliauskas¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract: World Health Organization describes schizophrenia as one of the top leading cause of disability in young adults worldwide. The most effective treatment so far for paranoid schizophrenia is atypical antipsychotics. Despite the effectiveness, chronic atypical antipsychotics use is associated with many side effects. Especially clozapine and olanzapine may contribute to the development of hypertension, obesity and type 2 diabetes.

Aim: The aim was to investigate association between use of clozapine, olanzapine and the prevalence of type 2 diabetes, hypertension and overweight.

Methods: In this retrospective review study, we reviewed medical records of inpatients with paranoid schizophrenia, that received treatment in private psychiatric clinic. The study group consisted of 85 patients, that received treatment with clozapine or olanzapine. The control group consisted of 35 patients taking other atypical antipsychotics than clozapine or olanzapine. The prevalence of type 2 diabetes, hypertension, obesity, average duration of disease, age and gender distribution were investigated between these two groups. The confidentiality agreement ensured the anonymity of the patient data.

Results: The prevalence of overweight was higher in our study group (68,6%) than in control group (58,8%), even though observed differences were statistically insignificant ($p=0,409$). Patients receiving olanzapine or clozapine showed lower rate of hypertension 8,6% compared to control group 8,6%, observed difference was insignificant ($p=0,516$). Type 2 diabetes was more common in our study group 10,6%, than in control group 8,6%, this difference was also statistically not significant ($p=0,516$).

Conclusions: In our retrospective study, the prevalence of overweight and type 2 diabetes were more common in patients taking olanzapine or clozapine. Hypertension was less common in our study group compared to control group, even though differences were statistically not significant in all observed cases.

Key words: schizophrenia, clozapine, olanzapine, type 2 diabetes, hypertension.

Metaboliniai pokyčiai vartojant klozapiną ir olanzapiną sergant paranoidine šizofrenija

Saulė Starkauskaitė¹, Erikas Vasiliauskas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas: Pasaulio sveikatos organizaciją šizofreniją įvardina kaip vieną dažniausių jaunų žmonių neįgalumo priežasčių pasaulyje. Veiksmingiausi gydant paranoidinę šizofrenijos formą yra antros kartos antipsichotiniai preparatai. Vis dėlto ilgalaikis šių medikamentų, o ypač olanzapino ir klozapino, vartojimas, dažnai siejamas arterinės hipertenzijos, antsvorio, II tipo cukrinio diabeto pasireiškimu.

Tikslas: išsiaiškinti, ar egzistuoja ryšys tarp klozapino ir olanzapino vartojimo ir arterinės hipertenzijos, diabeto ir antsvorio.

Tyrimo objektas ir metodai: atliktas retrospektyvus tyrimas, kuriame išanalizuoti visų privačioje psichikos sveikatos priežiūros klinikoje besigydančių, paranoidine šizofrenija sergančių, pacientų ligos istorijų duomenys. Tiriamąją grupę sudarė 85 olanzapinu ir klozapinu gydyti pacientai. Kontrolinė grupė buvo sudaryta iš 35, kitais antipsichotiniais preparatais gydytų asmenų. Įvertintas ir palygintas tyrimo dalyvių amžius, lytis, ligos trukmė, antsvorio, arterinės hipertenzijos, antro tipo cukrinio diabeto dažnis. Konfidencialumo sutartimi buvo užtikrintas pacientų duomenų anonimiškumas.

Rezultatai: Antsvoris ir nutukimas buvo dažnesnis kontrolinėje grupėje, statistiškai nereikšmingas lyginant su tiriamąja grupe (68,6% ir 58,8%, $p=0,409$). Arterine hipertenzija sirgo 65,7% olanzapino ir klozapino nevartojusių ir 49,4% šiuos medikamentus vartojusių pacientų, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas ($p=0,112$). Nustatyta, jog antro tipo cukrinio diabeto dažnis buvo didesnis tiriamųjų grupėje (10,6% ir 8,6%). Vis dėlto skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p=0,516$).

Išvados: Mūsų atliktame tyrime nustatyta, jog antro tipo cukrinis diabetas ir nutukimas dažniau pasireiškia pacientams, vartojantiems olanzapiną ir klozapiną, negu vartojantiems kitus antipsichotinius preparatus, tačiau skirtumas statistiškai nėra reikšmingas. Hipertenzija olanzapiną ir klozapiną vartojusiems pacientams pasireiškė rečiau, tačiau taip pat nestebėta reikšmingo skirtumo.

Raktiniai žodžiai: Šizofrenija, olanzapinas, klozapinas, antro tipo diabetas, hipertenzija.

1. Įvadas

Šizofrenija yra lėtinė kompleksinė psichikos liga, kuriai būdingi mąstymo bei suvokimo sutrikimai ir neadekvatus arba blankus afektas. Dažniausia ligos forma – paranoidinė šizofrenija, pasireiškianti paranoidiniais kludiesiais, haliucinacijomis, klausos ir suvokimo sutrikimais. Dėl ankstyvos ligos pradžios ir lėtinės eigos tai sunki, negalią sukelti būklė, reikalaujanti tinkamo savalaikio gydymo ir paciento priežiūros. Remiantis JAV psichiatrų asociacijos rekomendacijomis, pirmojo pasirinkimo vaistai šizofrenijos gydymui yra antros kartos arba atipiniai antipsichotiniai preparatai, pasižymintys dideliu efektyvumu ir mažesniu nepageidaujamu poveikiu ekstrapiramidinei sistemai, lyginant su pirmosios kartos antipsichotikais [1]. Vis dėlto literatūros šaltiniuose antros kartos neuroleptikų vartojimas labai dažnai yra siejamas su įvairiais metaboliniais susirgimais – dideliu svorio prieaugiu, hiperlipidemija ir cukriniu diabetu. Pasak Holt R. *et al* antipsichotinius preparatus vartojančių žmonių tarpe sergamumas cukriniu diabetu yra net 2-3 kartus didesnis lyginant su bendra populiacija [2]. Nustatyta, jog didžiausiu nepageidaujamu poveikiu metabolinei sistemai pasižymi klozapinas ir olanzapinas [3].

Iki šiol Lietuvoje nėra atlikta studijų, analizuojančių atipinių neuroleptikų poveikį metabolinei sistemai, todėl mūsų tyrimo tikslas buvo išsiaiškinti, ar egzistuoja ryšys tarp antros kartos antipsichotinių preparatų – klozapino ir olanzapino – vartojimo ir antro tipo cukrinio diabeto, hipertenzijos bei antsvorio pasireiškimo.

2. Tyrimo metodika

Atliktas restrospektyvus tyrimas, kuriame analizuoti visų privačioje psichikos sveikatos priežiūros klinikoje besigydančių pacientų su paranoidinės šizofrenijos diagnoze, duomenys. Siekiant užtikrinti tyrimo dalyvių anonimiškumą su įstaigos vadovu buvo pasirašyta konfidencialumo sutartis. Visi asmeniniai pacientų duomenys buvo koduojami. Tiriamųjų grupę sudarė 85 asmenys, anamnezėje vartoję klozapiną ar olanzapiną. Kontrolinę grupę sudarė 35 pacientai, vartojantys kitus pirmos ar antros kartos antipsichotinius preparatus. Analizei reikalinga informacija surinkta iš pacientų ligos istorijų. Įvertintas tiriamųjų amžius, lytis, ligos trukmė, gretutinės ligos, vartoti antipsichotiniai preparatai, II tipo cukrinio diabeto dažnis bei ryšys tarp minėtų veiksnių.

Tyrimo duomenys buvo renkami ir analizuojami naudojant SPSS (angl. Statistical Package for Social Science) programinį paketą, 23.0 versiją. Gautų kintamųjų įvertinimui buvo naudojami aprašomosios statistikos metodai ir duomenys pateikiami absoliučiais skaičiais (n) ir procentais (%). Normalaus skirstinio kiekybiniais kintamiesiems aprašomoji statistika pateikta aritmetiniu vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ir dviejų nepriklausomų grupių vidurkių palyginimui naudotas Student-T testas. Nenormalaus skirstinio kiekybiniais kintamiesiems aprašomoji statistika pateikta mediana, tarpkvaraliniu diapazonu ir dviejų nepriklausomų grupių vidurkių palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas. Kategoriniams kintamiesiems aprašyti naudotas dažnis, palyginimui tarp grupių – Chi square (χ^2) testas. Rezultatai laikomi statistiškai patikimais, kai $p < 0,05$.

3. Rezultatai

Išanalizavome 120-ties klinikoje besigydančių, paranoidine šizofrenija sergančių pacientų duomenis. Tiriamųjų ir kontrolinės grupės charakteristikos pavaizduotos **Lentelė 1. Tiriamosios ir kontrolinės grupių charakteristikos Lentelė 1.**

Lentelė 1. Tiriamosios ir kontrolinės grupių charakteristikos

	Kontrolinė grupė (N=35)	Tiriamųjų grupė (N=85)	p
	n (%)	n (%)	
Amžiaus vidurkis	53,11±14,4	55,22±14,9	
Ligos pradžios amžius	31,37±6,4	30,46±6,2	
Moteriška lytis	21 (60)	40 (47,1)	0,231
KMI \geq 25	24 (68,6)	50 (58,8)	0,409
Arterinė hipertenzija	23 (65,7)	42 (49,4)	0,112
II tipo cukrinis diabetas	3 (8,6)	9 (10,6)	0,516

Pacientų amžiaus vidurkis – 54,61 ± 14,8 metai. Tiriamųjų grupėje liga diagnozuota vidutiniškai 30,46 ± 6,2 metų amžiuje, kontrolinėje grupėje - 31,37 ± 6,4 metų amžiuje.

Nustatyta, jog daugiau vyrų nei moterų paranoidinės šizofrenijos gydymui vartojo olanzapiną ar klozapiną – tiriamųjų grupėje vyrai sudarė 52,9%, o moterys 47,1%. Kontrolinėje grupėje moterys sudarė 60%, vyrai atininkamai 40%. Tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas (p=0,231).

Antsvoris ir nutukimas buvo dažnesnis kontrolinėje grupėje, tačiau nebuvo statistiškai patikimo skirtumo lyginant su tiriamąja grupe (68,6% ir 58,8%, p=0,409). Arterine hipertenzija sirgo 65,7% olanzapino ir kolazapino nevartojusių ir 49,4% šiuos medikamentus

vartojusių pacientų, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas (p=0,112).

Palyginus antro tipo cukrinio diabeto dažnį grupėse nustatyta, jog diabetas buvo dažnesnis tarp klozapiną ir olanzapiną vartojusių pacientų –

tiriamųjų grupėje diabetu sirgo 10,6%, kontrolinėje grupėje – 8,6% tyrimo dalyvių. Vis dėlto skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (p=0,516).

Nustatyta, jog gerokai didesnei pacientų daliai gydymui buvo skirtas olanzapinas – jį vartojo 75,3% pacientų. Klozapiną vartojo 24,7% tiriamųjų.

4. Literatūros apžvalga

Šizofrenija yra aktuali sveikatos priežiūros problema. Pasaulyje sergamumas šia liga siekia 0,28-0,48 proc. [4,5]. Remiantis Sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis Lietuvoje sergamumas šizofrenija yra 0,6 proc. [6].

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) šią ligą įvardija, kaip vieną iš dažniausių jaunų žmonių neįgalumo priežasčių, kuri yra susijusi ne tik su paciento psichologinės ir fizinės funkcijos blogėjimu, bet ir su dideliais ekonominiais kaštais sveikatos sistemai [7,8]. Pacientų gyvenimą bei gydymą sunkina ir paplitusi ligos stigmatizacija [9].

Stebimas iki 4 kartų didesnis šizofrenija sergančių pacientų mirtingumas, lyginant su bendra populiacija [10]. Skaičiuojama, kad šia liga sergantys asmenys gyvena 10-20 metų trumpiau, negu likusi populiacijos dalis [11,12]. Didžiąją dalį didesnio mirtingumo galima paaiškinti dažnesniu gretutinių ligų, ypač kardiovaskulinės sistemos (KVS), pasireiškimu [13]. Šis fenomenas skatina ieškoti rizikos veiksnių ir priežasčių lemiančių didesnį KVS ligų pasireiškimą. Netinkamas gyvenimo būdas, pogumburio-hipofizės-antinksčių sistemos aktyvavimas, metabolinis sindromas bei antipsichozinių vaistų nepageidaujamas poveikis dalinai paaiškina didelį KVS ligų ir mirtingumo dažnį [14].

Dažnai išskiriami pirmos ir antros kartos antipsichoziniai vaistai, tačiau dėl skirtingų veikimo mechanizmų ir sukeliama nepageidaujamo poveikio egzistuoja daug skirtumų ir tarp visų vienai ar kitai kartai priskiriamų preparatų [15]. Atlikta nemažai tyrimų, analizuojančių antipsichozinių vaistų nepageidaujamą poveikį. Jis gali itin varijuoti nuo lengvų toleravimo sutrikimų, sedacijos, seksualinės disfunkcijos, metabolinių pokyčių iki gyvybei pavojingos agranulocitozės ir miokardito [15,16]. Didelis svorio prieaugis įvardijamas kaip viena problematiškiausių komplikacijų jauniems šizofrenija sergantiems žmonėms [17,18]. Jis ne tik lemia išvaizdos pokyčius, bet ir didina diabeto, KVS ligų bei metabolinio sindromo išsivystymo riziką [16].

Pagal Holt *et al.* 2015 bei Vancampfort 2016 *et al.* atliktus tyrimus diabetu serga apie 11,3-12% pacientų, vartojančių antipsichozinius vaistus, o tai yra 2-3 kartus dažniau negu likusi populiacijos dalis [2,19]. Panašų diabeto pasireiškimą dažnį stebėjome ir mūsų atliktame tyrime - tiriamojoje grupėje diabetu sirgo

10,6%, kontrolinėje grupėje – 8,6% tyrimo dalyvių.

Ypač dažnai diabetu serga pacientai, vartojantys antros kartos antipsichotikus: olanzapiną ir klozapiną. Antros kartos antipsichotikai buvo sukurti siekiant išvengti parkinsonizmo bei sedacijos. Šis tikslas buvo pasiektas, tačiau buvo pastebėta, kad naujieji vaistai dažniau sukelia svorio prieaugį, metabolizmo pokyčius ir diabetą [2].

Pagal Holt *et al.* 2019 atliktą tyrimą, pacientai vartojantys olanzapiną, klozapiną, diabetu sirgo dažniau negu vartojantys pirmos kartos antipsichotikus [17]. Nors mūsų atliktame tyrime skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, tačiau pacientams, vartojantiems minėtus preparatus, diabetas nustatytas dažniau, lyginant su olanzapino ir klozapino nevartojusiais pacientais.

Vartojant klozapiną, vienintelį antipsichotiką, skirtą gydyti rezistentišką šizofrenijos formą, nauji diabeto atvejai pasireiškia 21,7-42,7% atvejų [17,20,21].

Diabeto išsivystymo mechanizmai vartojant olanzapiną ir klozapiną yra kompleksiški ir sudėtingi. Šis reiškinys galimai yra susijęs su didėjančiu insulino rezistentiškumu [22], inhibuojant insulino signalinimo kelią raumenų ir kepenų ląstelėse. Kitas mechanizmas siejamas su nutukimu, dėl kurio didėja laisvų riebalų rūgščių koncentracija ir jų sukeltas uždegimas bei tiesioginis atipinių antipsichotikų poveikis beta kasos ląstelėms [22–25].

Nutukimas yra du kartus dažnesnis šizofrenija sergančių tarpe negu bendroje populiacijoje. Jis nustatomas net 58,5% pacientų [26]. Dalis šia liga sergančių asmenų yra nutukę dar prieš prasidedant pirmajam psichozės epizodui [27]. Pasak Foley *et al.* po 12 mėnesių trukmės

antipsichotikų vartojimo, pacientų kūno masė vidutiniškai padidėja 10-12%, o nutukusių arba antsvorį turinčių pacientų skaičius po 6 mėnesių gydymo siekia apie 58-71% [27]. Mūsų tyrime gauti panašūs rezultatai – kontrolinėje grupėje 68,6%, tiriamojoje 58,8% pacientų nustatytas nutukimas ar antsvoris.

Bak *et al.* 2014 atliktame tyrime svorio priaugis buvo ryškesnis vartojant olanzapiną ir klozapiną [28]. Vienerių metų sekimo analizė parodė, kad vartojant olanzapiną svorio priaugis gali būti net 16,8 kg [29], o aštuonių metų sekimo analizė nurodė 11,7 kg svorio priaugį vartojant klozapiną [30].

Arterinė hipertenzija (AH) šizofrenija sergančiųjų tarpe dažniausiai yra siejama su antsvoriu, diabetu ar kitais metaboliniais sutrikimais [31]. Keletas šaltinių nurodo antipsichozinių vaistų sąsaja su AH [32–34]. Nors klozapinas gali sukelti šią ligą [32,35,36], tačiau dažniau yra pastebima šio medikamento sukelta ortostatinė hipotenzija [37]. Kraujo spaudimo svyravimai aiškinami skirtingais mechanizmais. Klozapinas išsiskiria iš kitų antipsichotikų dideliu afinitetu 4 subtipo dopamino receptoriams (D4R), juos inhibuoja [36,38]. D4R inhibicija siejama su padidėjusia angiotenzino 1 tipo receptorių ekspresija, RAAS (renino-angiotenzino-aldosterono sistema) aktyvacija ir tai dalinai paaiškina hipertenzijos kilmę [36]. Hipotenzijos mechanizmas aiškinamas per klozapino gebėjimą blokuoti kraujagyslių alfa-adrenoreceptorius [39]. Panašiu mechanizmu veikia ir olanzapinas, tačiau studijų,

kurios stebėtų reikšmingą hipotenziją vartojant olanzapiną, yra nedaug [40]. Mūsų atliktame tyrime minėtus medikamentus vartoję pacientai AH sirgo rečiau, lyginant su kontroline grupe, tačiau reikšmingo skirtumo nebuvo.

Diabeto ir kitų nepageidaujamų reiškinių, susijusių tiek su antipsichotinių vaistų vartojimu, tiek su paranoidine šizofrenija, išraiška, yra didelis mirštamumas. Skaičiuojama, kad šizofrenija sergantys asmenys gyvena 10-20 metų trumpiau, negu likusi populiacijos dalis [11,12]. Tinkama diabeto ir kitų rizikos veiksnių kontrolė galėtų užkirsti kelią daugeliui ligų [41]. Dėl šios priežasties pacientai turėtų būti rutiniškai tikrinami ir tiriami. Prediabetiniams ir nutukusiems pacientams rekomenduojama paskirti metforminą [42] ir siekti normalizuoti kūno svorį [17]. Hiperglikemijos riziką taip pat mažina fizinis aktyvumas bei tinkama, subalansuota mityba [18]. Sveikatos priežiūros įstaigos turėtų užtikrinti kruopštų šizofrenija sergančių pacientų būklės stebėjimą, kadangi ligos simptomai bei sukeltas kognityvinės funkcijos blogėjimas apsunkina pačią kontrolę ir prevenciją [42].

5. Išvados

Mūsų atliktame tyrime nustatyta, jog II tipo cukrinis diabetas dažniau pasireiškia pacientams, vartojantiems olanzapiną ir klozapiną, negu vartojantiems kitus antipsichotinius preparatus, tačiau skirtumas statistiškai nėra reikšmingas. Hipertenzija bei svorio priaugis olanzapiną ir klozapiną vartojusiems pacientams pasireiškė rečiau, tačiau nestebėta reikšmingo skirtumo.

6. Šaltiniai

1. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas medication Algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 Update. Vol. 68, Journal of Clinical Psychiatry. 2007. p. 1751–62.
2. Holt RIG, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: Mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;11(2):79–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.203>
3. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2010;123(2–3):225–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
4. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195–203.
5. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1–14.
6. Ministerija LR sveikatos apsaugos. *Psichikos Sveikata* [Internet]. 2014. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/gyvenimas-su-sizofrenija-issukis-kuri-galima-iveikti>
7. Organization WH. WHO guidelines: Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders [Internet]. Who. 2018. 34–37 p. Available from: https://www.who.int/mental_health/evidence/guidelines_severe_mental_disorders_web_note_2018/en/%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275718/9789241550383-eng.pdf
8. Saxena S, Funk MK, Chisholm D. Comprehensive mental health action plan 2013–2020. *East Mediterr Heal J*. 2015;21(7):461–3.
9. Silva RDDC, Albuquerque SGC, Muniz AD V., Filho PPR, Ribeiro S, Pinheiro PR, et al. Reducing the Schizophrenia Stigma: A New Approach Based on Augmented Reality. *Comput Intell Neurosci*. 2017;2017.
10. Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P, Doody GA, Fearon P, Lappin J, et al. Mortality in schizophrenia and other psychoses: A 10-year follow-up of the ÆsOP first-episode cohort. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):664–73.
11. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5).
12. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: Retrospective analysis of population based registers. *BMJ*. 2013;346(7909).
13. Hert M De, Detraux J, Vancampfort D. *Tran sl a t i o n a l r e s e a r c h*. 2018;31–40.
14. Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M, Abdullah AF, Naing DKS, Phanindranath M, et al. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2016;19(2016):28–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2015.11.012>
15. Landry P, Rousseau AM, Skalli L. Adverse

Effects of Antipsychotics. Clin Trials Psychopharmacol A Better Brain Second Ed. 2010;81(5):337–80.

16. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17(3):341–56.

17. Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. Curr Diab Rep. 2019;19(10).

18. Cimo A, Stergiopoulos E, Cheng C, Bonato S, Dewa CS. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: A systematic review. BMC Psychiatry. 2012;12.

19. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry. 2016;15(2):166–74.

20. Khungar VCRMOA. Clozapine, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk and Mortality: Results of a 21-Year Naturalistic Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2019;

21. Schulte PFJ, Bocxe JTH, Doodeman HJ, Van Haelst IMM, Cohen D. Risk of new-onset diabetes after long-term treatment with clozapine in comparison to other antipsychotics in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2016;36(2):115–9.

22. Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. Front Neurosci. 2017;11(NOV):1–12.

23. Irwin N, Gault VA. Unraveling the mechanisms underlying olanzapine-induced insulin resistance. Diabetes. 2013;62(9):3022–3.

24. Contreras-Shannon V, Heart DL, Paredes

RM, Navaira E, Catano G, Maffi SK, et al. Clozapine-Induced Mitochondria Alterations and Inflammation in Brain and Insulin-Responsive Cells. PLoS One. 2013;8(3):1–10.

25. Porrás-Segovia A. et al. Rapid-onset clozapine-induced loss of glycaemic control: Case report. BJPsych Open. 2017;3(3):138–40.

26. Annamalai A. et al. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. World J Diabetes. 2017;8(8):390.

27. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(6):609–16.

28. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. PLoS One. 2014;9(4):10–2.

29. Martin S. et al. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: NIH Public Access [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>

30. Ya MB, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. Am J Psychiatry. 2006;163(7):1276–9.

31. Vancampfort D. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2015;14(3):339–47.

32. Visscher AJE, Cohen D. Periorbital oedema and treatment-resistant hypertension as rare side effects of clozapine. Aust N Z J Psychiatry. 2011;45(12):1097–8.

33. Alves BB, Oliveira G de P, Moreira Neto MG, Fiorilli RB, Cestário E do ES. Use of

atypical antipsychotics and risk of hypertension: A case report and review literature. *SAGE Open Med Case Reports*. 2019;7:2050313X1984182.

34. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 PART 2):420–5.

35. Norman SM, Sullivan KM, Liu F, DiPaula BA, Jose PA, Kitchen CA, et al. Blood Pressure and Heart Rate Changes During Clozapine Treatment. *Psychiatr Q*. 2017;88(3):545–52.

36. Peng Xu, Dianna L Kelly, Christopher Kitchen, John J Gildea, Katie A Schiermeyer, Pedro A Jose, Sarah M Norman, Robert P McMahon, Z Wang and RF. Clozapine-induced Hypertension: Role of the Dopamine Type 4 Receptor (D4R) in Human Renal Proximal Tubule Cells (RPTC). 2017.

37. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review. *Front Neurosci*. 2018;12(APR):1–15.

38. Schrader JM, Irving CM, Christopher Oceau

J, Christian JA, Aballo TJ, Kareemo DJ, et al. The differential actions of clozapine and other antipsychotic drugs on the translocation of dopamine D2 receptors to the cell surface. *J Biol Chem*. 2019;294(14):5604–15.

39. Marcus MM, Nomikos GG, Svensson TH. Effects of atypical antipsychotic drugs on dopamine output in the shell and core of the nucleus accumbens: Role of 5-HT(2A) and α 1-adrenoceptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(4):245–53.

40. Jana AK, Praharaj SK, Roy N. Olanzapine-induced orthostatic hypotension. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):113–4.

41. Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(3):195–201.

42. Annamalai A, Tek C. An overview of diabetes management in schizophrenia patients: Office based strategies for primary care practitioners and endocrinologists. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.