



مقایسه تاثیر داروهای ضد روان پریشی تیپیک و الانزاپین بر قند خون ناشتای بیماران روانپزشکی!

!!

ویکتوریا عمرانی فرد (M.D.)⁺ علیرضا پیرزاده (M.D.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: عوارض خارج هرمی، افزایش وزن، افزایش قند خون و کلسترول از جمله عوارض داروهای ضد جنون می باشد. ورود داروهای آتیپیک همچون الانزاپین از یک سو نوید نداشتن عوارض خارج هرمی را برای روانپزشک و بیمار به همراه دارد و از سوی دیگر ممکن است سبب افزایش وزن و قند خون بیماران گردد.

مواد و روش ها: تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی بوده و ۸۰ بیمار بستری در بخش های روانپزشکی بیمارستان نور به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفته و بررسی شدند. بیمارانی که خود یا خانواده آنان سابقه دیابت داشته یا حداقل از ۱۵ روز قبل تحت درمان با داروهای دیابتوزنیک بوده و افراد چاق از مطالعه حذف شدند. دو گروه از لحاظ سن، جنس و تشخیص روانپزشکی همگون شدند، قند خون ناشتای اولیه بیماران در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بستری و قند خون ثانویه ۱ ماه بعد از دریافت دارو کنترل گردید.

یافته ها: میانگین قند خون ناشتای بیماران در هر دو گروه افزایش داشت در گروه درمان با داروهای ضد روان پریشی تیپیک، میانگین قند خون اولیه $11/1 \pm 89/3$ و بعد از درمان $12/6 \pm 94/9$ میلی گرم در دسی لیتر بوده و در گروه تحت درمان با الانزاپین میانگین قند خون اولیه $14/35 \pm 94/9$ و بعد از درمان $22/4 \pm 101/8$ میلی گرم در دسی لیتر بود و در هر دو گروه اختلاف قبل و بعد از درمان معنی دار بود.

هر دو گروه داروهای تیپیک (با قدرت بالا و متوسط) و الانزاپین تغییر معناداری در قند خون ناشتا ایجاد نمودند اما تفاوت این دو گروه معنادار نبود.

استنتاج: گرچه درمان با داروهای تیپیک (با قدرت بالا و متوسط) و الانزاپین هر دو تفاوت معناداری در افزایش قند خون ناشتای بیماران ایجاد نمودند، ولی تفاوت این دو گروه در افزایش قند خون ناشتای بیماران معنادار نبود بنابراین توجه به گزارشات موردی در مورد افزایش قند خون بیماران جهت قضاوت در مورد افزایش قند خون ناشتای بیماران کافی نیست.

واژه های کلیدی: الانزاپین، ضد روان پریشی تیپیک، قند خون ناشتا

* متخصص روان پزشکی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

⁺ اصفهان: خیابان استانداری - مرکز پزشکی نور و علی اصغر - مرکز تحقیقات علوم رفتاری

** متخصص روان پزشکی

مقدمه

از عوارضی که اخیراً در مورد داروهای ضد جنون آتیبیک مطرح می‌باشد افزایش وزن، چربی‌های خون، قندخون و ایجاد دیابت شیرین می‌باشد که این عوارض به ویژه در مورد داروهای کلوزاپین و الانزاپین مطرح می‌باشد (۱-۳).

طبق تعریف هیپرگلیسمی قند خون ناشتای بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و دیابت قند خون بالاتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر می‌باشد. اعتقاد بر این است که شروع عوارض اولیه دیابت به واسطه بروز افزایش قند خون به میزان بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر می‌باشد.

دیابت ممکن است ناشی از کمبود انسولین و یا ایجاد مقاومت به انسولین باشد (۴). مکانیزم احتمالی که منجر به افزایش قند خون ناشتا، هیپرگلیسمی و دیابت شیرین نوع I، II در بیماران مصرف کننده الانزاپین ذکر شده شامل؛ افزایش وزن، افزایش پتانسیل برای هیپرانسولینمی و مقاومت محیطی به انسولین، تاثیر بر رستپورهای سروتونین پانکراس به ویژه $5HT_1A$ و $5HT_2$ و سلول‌های بتای پانکراس و تخریب احتمالی عملکرد این سلول‌ها، تاثیر بر پروتئین‌های حمل کننده گلوکز در محیط و مغز و تجمع گلوکز در خون محیطی، بروز هیپرلیپیدی و تغییر در متابولیسم چربی‌ها و بروز پانکراتیت ناشی از دارومی باشند. تاثیر بر رستپورهای سروتونین سلول‌های بتای پانکراس را دلایل تأثیر بیشتر داروهای ضد روان‌پریشی آتیبیک نسبت به داروهای ضد روان‌پریشی کلاسیک بر تغییر در متابولیسم گلوکز عنوان می‌کنند (۱،۲).

مطالعات مختلف گزارشات متفاوتی در زمینه افزایش قند خون ناشتا، ایجاد هیپرگلیسمی و دیابت شیرین ظرف ۱۰ روز الی ۱۸ ماه از شروع درمان با دارو که به نظر به دلیل تأثیر دارو بر پانکراس، افزایش وزن در

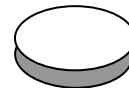
طول زمان و ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد ذکر کرده‌اند (۱).

عواملی که در ایجاد مقاومت به انسولین، بروز هیپرگلیسمی و دیابت شیرین در مصرف کنندگان الانزاپین مطرح شده‌اند، وجود سابقه قبلی و فامیلی مثبت دیابت شیرین، چاقی (اندکس وزنی بالای ۲۸) فشار خون و کلسترول بالا می‌باشد (۱).

مطالعات بیشتر بر روی داروهای ضد روان‌پریشی تیپیک با توجه به سابقه مصرف طولانی مدت آنها موید این نکته است که این داروها به خصوص انواع با قدرت پایین از طریق افزایش وزن در درازمدت می‌تواند بر GTT, FBS و در نهایت ایجاد دیابت تأثیر بگذارد. با توجه به این که زمان چندانی از ورود این داروها به بازار دارویی روانپزشکی نمی‌گذرد اعلام نتایج موردی و مطالعات باز در زمینه تأثیر آنها همچون الانزاپین بر قند خون در پزشک و بیمار نگرانی ایجاد کرده است.

از آنجائی که بیماران دیابتی از یک طرف همواره در معرض زیر پا گذاشتن رژیم درمانی و عدم رعایت توصیه های پزشک معالج خود بوده و از طرف دیگر بیماران روانپزشکی به ویژه در مواردی که به علت شدت بیماری نیاز به مصرف طولانی مدت داروهای ضد جنون دارند و پذیرش درمانی آنها نیز پائین می‌باشد، لذا افزایش قندخون ناشتا و بروز دیابت در این بیماران پیچیده تر می‌گردد.

به نظر می‌رسد استقبال روزافزون روانپزشکان و بیماران از تجویز داروهای ضد روان‌پریشی آتیبیک به ویژه الانزاپین در دامنه وسیعی از اختلالات روانپزشکی از قبیل؛ اختلالات خلقی، اسکیزوفرنی، سایکوزهای ارگانیک، اختلالات روان‌پریشی حاد و مزمن، افسردگی سایکوتیک، فاز حاد مانیا، فاز افسردگی دو قطبی، کنترل علائم دمانس و منترل علائم شخصیت مرزی، نیاز



۴- عدم سابقه فامیلی مثبت دیابت در بستگان درجه یک، نداشتن چاقی (اندکس وزنی بالای ۲۸) فشار خون بالا و کلسترول بالا.

۵- سوء مصرف مواد و مصرف همزمان ضد افسردگی‌ها (که بر قند خون تاثیر گذارند مثل فلوکستین که باعث افت قند خون می گردد)

داروی مصرفی در گروه اول حداقل ۱۰ میلی گرم هالوپریدول یا معادل آن از داروهای تیپیک با قدرت بالا و یا متوسط از قبیل فلوپنازین، تری فلوپرازین، تیوتکسین، پرفنازین (تولید کارخانه‌های داروسازی داخل کشور) و پیموزاید (تولید خارجی) بود (مصرف کنندگان آنتی سایکوتیک‌های با قدرت پایین مثل کلروپرومازین و تیوریدازین و به خاطر افزایش بیشتر وزن و اثرات بارز هیپرگلیسمیک و هیپر لیپیدمی در گروه اول جای نگرفتند). و داروی مصرفی در گروه دوم حداقل ۱۰ میلی الانزاپین ساخت کارخانه باختر بیوشیمی کرمانشاه بود قند خون اولیه طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول پذیرش در دو گروه در آزمایشگاه بیمارستان نور که به روش آنزیماتیک (توسط کیت آزمایش شرکت من) که به صورت روتین چک می گردد، کنترل شد. و قند خون ثانویه در هر دو گروه یک ماه بعد از درمان در همان آزمایشگاه با همان روش کنترل گردید. برای بیماران در طول مطالعه از داروهای شناخته شده مؤثر بر قندخون استفاده نگردید و در صورت الزام برای تجویز این داروها، بیمار از مطالعه خارج می گردید. پس از توضیحات کافی توسط پژوهشگران و در صورت تعهد کتبی (در تمام موارد از عضو کلیدی خانواده و حتی -الامکان از خودبیمار)، بیماران وارد مطالعه می شدند و اطلاعات دموگرافیک و قندهای اولیه و ثانویه در فرم مخصوص جمع آوری اطلاعات ثبت می گردید.

به بررسی و کسب تجربیات بیشتری در مورد تاثیر این داروها بر قندخون ناشتای بیماران روانپزشکی دارد. گزارشات موجود در مورد تاثیر الانزاپین بر قند خون ناشتای بیماران روانپزشکی ضد و نقیض بوده و در اکثر موارد به شکل گزارشات موردی یا بررسی‌های گذشته‌نگر و یا مطالعات باز بوده‌اند (۶،۵). لذا زمان طولانی درمان با این داروها از یک سو و وجود گزارشات و مطالعات ضد و نقیض از سوی محققین را بر آن داشت تا مطالعه‌ای ساختار یافته و آینده نگر در این زمینه انجام دهند.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و ۸۰ بیمار بستری در بخش‌ها و اورژانس روانپزشکی بیمارستان شهرستان نور از مهر لغایت دی ماه ۱۳۸۳ به صورت نمونه‌گیری آسان مورد مطالعه قرار گرفتند. بیمارانی که در اورژانس و بخش‌ها تحت درمان با داروهای ضد روان‌پریشی تیپیک (با قدرت بالا و متوسط) و اولانزاپین قرار گرفته، با توجه به شرایط ورود به مطالعه پس از همسان‌سازی از نظر سن، جنس و تشخیص و مصرف دارو در دو گروه قرار گرفتند. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از؛

- ۱- داشتن سن بین ۱۶ تا ۶۵ سال.
- ۲- عدم سابقه ابتلا به دیابت شیرین در بیمار بر اساس شرح حال و قند خون اولیه کنترل شده (قند خون بالاتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر)
- ۳- عدم مصرف داروهای با اثر دیابتوژن شناخته شده (مثل داروهای ضد روان‌پریشی کلاسیک و آتیپیک، پنتامیدین، نیکوتینیک اسید، گلوکو کورتیکوئیدها، هورمون‌های تیروئید و دیا زوکسید، عوامل بتادرینرژیک، تiazیدها و مهارکننده‌های پروتئاز، سدیم والپروات) در دو هفته قبل از ورود به مطالعه

روانپزشکی در دو گروه مشابه بوده و تفاوت معنادار نداشت ($P=0/7$ و $X^2=2/1$) و نیز میانگین سنی مصرف کنندگان داروهای تیپیک $11/1 \pm 29/7$ و میانگین سنی مصرف کنندگان الانزاپین $9/6 \pm 27/9$ سال بود که تفاوت معنادار نبود.

میانگین قند خون ناشتای اولیه $14/3 \pm 94/9$ در گروه الانزاپین و $11/2 \pm 89/3$ میلی گرم/دسی لیتر در گروه داروهای تیپیک بود که آزمون t مستقل تفاوت معنی داری را نشان نداد ($t=1/9$ و $p=0/6$)، جدول شماره ۱.

در حالیکه میانگین قند خون ناشتای ثانویه در گروه الانزاپین $22/4 \pm 101/8$ و گروه داروهای تیپیک $14/35 \pm 94/9$ بود.

قند خون ناشتای اولیه و ثانویه در گروه الانزاپین به ترتیب با میانگین های $14/35 \pm 94/9$ و $22/4 \pm 101/8$ میلی گرم/دسی لیتر بوده و آزمون t اختلاف را معنادار نشان داد ($P=0/01$ ، $t=2/64$)، جدول شماره ۲.

تشخیص بیماران براساس مصاحبه بالینی توسط روانپزشک طبق ملاک‌های DSMIV-TR انجام می‌شد. اطلاعات پس از جمع آوری توسط نرم افزار SPSS و آزمون‌های 2×2 ، Anova، t ، مستقل و t ، paired، آزمون همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

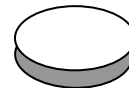
در این مطالعه ۸۵ نمونه واجد شرایط وارد تحقیق شدند. از گروه دریافت کننده داروهای تیپیک یک نمونه به علت انتقال خانواده به شهر دیگر و یک نفر به علت بروز پارکینسونیسم دارویی از مطالعه حذف گردیدند. همچنین از گروه مصرف کنندگان الانزاپین دو نفر به علت خواب آلودگی زیاد و یک نفر به علت عدم همکاری در مصرف منظم دارو از مطالعه حذف گردیدند. در نتیجه در مجموع ۸۰ نفر تا پایان مطالعه مورد پیگیری قرار گرفتند. در گروه تیپیک ۲۵ مرد و ۱۵ زن و گروه آتیپیک ۲۸ مرد و ۱۲ زن ($P=0/47$ ، $X^2=0/5$) وجود داشته همچنین توزیع فراوانی نوع اختلال

جدول شماره ۱: مقادیر مربوط به محاسبات آماری مقایسه تاثیر دو گروه دارویی بر میزان قندخون ناشتای بیماران

P value	t	اولانزاپین			ضد روان‌پریشی کلاسیک			دارو
		حداکثر	حداقل	میانگین $\pm$ انحراف معیار	حداکثر	حداقل	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۰/۰۶	۱/۹	۱۲۵	۶۸	۹۴/۹ (۱۴/۳)	۱۱۹	۶۷	۸۹/۳ (۱۱/۱)	اولیه
۱/۶۹	۰/۰۹۵	۱۹۷	۶۷	۱۰۱/۸ (۲۲/۳)	۱۱۶	۶۰	۹۴/۹ (۱۲/۶)	ثانویه
۰/۳۸	۰/۷	۷۷	-۳۳	۶/۹ (۱۷/۹)	۳۲	-۲۶	۵/۵ (۱۳/۴)	افزایش

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین قندخون ناشتای اولیه و ثانویه در گروه‌های مصرف کننده اولانزاپین و داروهای ضد روان‌پریشی کلاسیک

t, Pvalue	قندخون ناشتا (میلی گرم/دسی لیتر)		داروی مصرفی
	ثانویه	اولیه	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۲/۶ ، %۱	/ $\pm 12/6$	/ $\pm 11/1$	ضد روان‌پریشی کلاسیک
۲/۴۴ ، %۱	/ $\pm 22/4$	/ $\pm 14/35$	الانزاپین



بحث

در این مطالعه افزایش قند خون در گروه مصرف کننده الانزایم نسبت به گروه مصرف کننده داروهای تیپیک با قدرت بالا و متوسط تفاوت معناداری نداشت که این نتیجه متفاوت از نتایج بررسی میشل سریناک و همکاران طی مدت سه ماه در امریکا (۱۹۹۹) است که تاثیر دو دارو بر دیابت کاملاً یکسان بود (۶). همچنین گزارشی از FDA (۲۰۰۱) مبنی بر شرح ۱۹ مورد دیابت که به الانزایم ربط داده شده بود نقل گردید، شروع دیابت این بیماران بین یک هفته تا ۶ ماه بعد از مصرف الانزایم ذکر شده است (۵) که با مطالعه Lambert و همکاران که معتقد به تاثیر افزایش قند خون و دیابتوزن بودن داروهای ضد روان پریشی آتی پیک به خصوص کلوزاپین، اولانزاپین و کوئتیاپین بوده و نقش کمتری به ریسپریدون می دهند، همخوانی ندارد. این مطالعه علت احتمالی این تاثیر متابولیک را مقاومت محیطی به انسولین و تاثیر این داروها بر رسپتورهای 5HT1A و 5HT2 سلول های بتای پانکراس و اختلال در عملکرد این سلول ها می داند (۶).

این مطالعه با مطالعه فیلد من و همکاران مبنی بر عدم تفاوت معنا دار در ایجاد دیابت در اثر دو گروه داروهای تیپیک و آتیپیک همخوانی دارد (۷). و نیز با مطالعه آینده نگر Elililly مبنی بر عدم ارتباط این دارو بر قند خون ناشتا و دیابت همخوانی دارد. نویسنده گزارشات مربوط به اثرات هایپر گلیسمیک و دیابتوزن مطالعات قبلی را احتمالاً ناشی از گذشته نگر بودن این مطالعات دانسته و معتقد است وجود اثر افزایش قند خون ناشتا ناشی از داروهای ضد روان پریشی آتی پیک صحیح نبوده و پیشنهاد به انجام مطالعات آینده نگر طولانی مدت با حجم نمونه بالا برای رسیدن به نتایجی قابل اعتمادتر داده است (۸).

میانگین قند خون ناشتای اولیه و ثانویه در گروه داروهای تیپیک به ترتیب $11/1 \pm 89/3$ و $12/6 \pm 94$ میلی گرم / دسی لیتر بوده و آزمون t pair اختلاف را معنادار نشان داد ($T = 2/6$ $P = 0/01$)، جدول شماره ۲. همچنین افزایش قند خون در دو گروه تیپیک و الانزایم تفاوت معناداری نداشت ($t = 0/38$ و $P = 0/7$) و میانگین افزایش قند خون ناشتا در دریافت کنندگان هر دو دسته دارویی در مردان $12/8 \pm 4/9$ و در زنان $19/9 \pm 10/5$ میلی گرم / دسی لیتر بوده که آزمون t این اختلاف را معنادار نشان داده و نمایانگر آن است که احتمالاً "زنان بیشتر در معرض افزایش قند خون ناشی از این گروه داروها می باشند ($t = 1/76$ و $P = 0/4/8$)". آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که بین تغییرات قند خون ناشتا و سن رابطه معنی دار وجود ندارد ($r = 0/04$ ، $p = 0/73$).

همچنین آنالیز Anova نشان داد که ارتباط معناداری بین نوع بیماری و تغییرات قند خون ناشتا وجود نداشت ($F = 1/56$ و $P = 0/192$)، جدول شماره ۳.

جدول شماره ۳: میانگین افزایش قند خون ناشتا در گروه های درمانی دریافت کننده دارو

نوع بیماری	تعداد	افزایش قند خون ناشتا میانگین $\pm$ انحراف معیار	T Pvalue
اسکیزوفرنی	۳۳	$10/2 \pm 13/1$	
اختلال دو قطبی	۳۳	$5/5 \pm 17/6$	
افسردگی اساسی	۷	$-4/5 \pm 18/7$	$1/56$ $0/192$
اختلال اسکیزوافکتیو	۶	$2/3 \pm 10/4$	
PTSD	۱	$-2 \pm 15/7$	

پژوهش‌ها بیشترین شیوع دیابت را به ترتیب در اختلال اسکیزوفرنیا و افکتیو و اختلال دو قطبی نوع یک بیان نموده‌اند (۱۲) همچنین در برخی از مطالعات شیوع دیابت و اختلالات گلیسمیک را با نوع تشخیص روانپزشکی صرف نظر از هرگونه درمان مرتبط دانسته‌اند (۲) که این مطلب متفاوت از نتایج این مطالعه مبنی بر عدم ارتباط بین نوع بیماری و افزایش قند خون ناشتا می‌باشد. بیشترین میانگین افزایش قند خون ناشتا در این مطالعه مربوط به بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنیا بوده است.

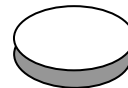
سپاسگزاری

در پایان از خانم‌ها فریناز شمس، پریسا شمس و خانم سهیلا رهنمایی به خاطر زحماتی که در اجرای این طرح متحمل شدند و کلیه بیمارانی که سرمایه اصلی مطالعات بوده و رنج شرکت در این مطالعه را متحمل شده‌اند تشکر می‌نمایم.

عدم تأثیر داروی کلوزاپین بر قندخون ناشتا در نتایج کار احمدی - حسن نیز ذکر شده است (۹). نکته قابل توجه در آن مطالعه تفاوت معنادار قند خون ناشتای اولیه (در بدو درمان) و ثانویه (یک ماه بعد از درمان) در هر دو گروه بود با اینکه گزارشات متعددی مبنی بر احتمال افزایش وزن بیشتر در اثر فوئتازین‌های با قدرت پایین مانند کلرپرومازین وجود دارد (۱۰) در مطالعه حاضر گروه داروهای با قدرت پایین مانند کلرپرومازین حذف شده اما همچنان قند خون ثانویه نسبت به اولیه در گروه تیپیک افزایش یافته که به نظر نگارنده دو احتمال برای این افزایش مطرح می‌گردد که عبارتند از متفاوت بودن سیستم نوروترانسمیتری چند گانه و فرم متابولیسم داروها در جامعه مورد مطالعه ما نسبت به جوامع غربی. احتمال دیگری که به ویژه قویا در دهه اخیر در پژوهش‌های روانپزشکی مطرح می‌گردد شیوع بالاتر دیابت و مختل بودن تست تحمل گلوکز در بیماران روانپزشکی می‌باشد که بعضی از

فهرست منابع

1. Sneed KB, Gonzalez EC. Type 2 diabetes mellitus induced by an atypical antipsychotic medication. *J Am Board Fam Pract*. 2003 May-Jun; 16(3): 251-
2. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, 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 nestedcase-control study. *BMJ*. 2002 Aug; 325(7358): 243.
3. CoulterDM, BateA, MeyboomRHB, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: *BMJ* 2001; 322: 1207-1209 {Abstract/Free Full Text}.
4. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison principles of internal medicine*. 16th edition-2005-2111.
5. 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 Apr; 159(4): 561-6.
6. Lamberti JS, Cribilly JF, Maharaj K, Wiener K, Dvorin S. Prevalence of diabetes mellitus among out patients with



- severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J clinical psychiatry* 2004 May; 65(5): 702-6.
7. Feldman PD, Hay LK, Deberdt W'kenedy. Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in unitedstates. *Journal American Dir assoc.* 2004 Jan-feb; 38-46.
 8. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004 Apr; 47: S87-93.
 9. کار احمدی. مژگان، حسنی. فریبا، اثر مصرف کلوزاپین بر میزان قند خون ناشتا، خلاصه مقالات اولین کنگره سایکوفارماکولوژی - سال ۷۸، ۴۶-۴۸
 10. Gian francesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type to diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clinical Ther.* 2003 Apr; 25(4): 1150-71.
 11. Lars vedel Kessing, Flemming Morkeberg Nilsson, volkert Siersma, Perkragh Andersen. Increased risk of developing diabetes in depressive and bipolar disorders? *Journal of psychiatric research* 2004; 38: 395-402.
 12. 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. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004 Apr; 47: S94-101.