



Original Article

Perbedaan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik Generasi Kedua Selama kurang dari Empat Bulan dan lebih dari Empat Bulan

Rani Rahayu¹, Faizah Fulyani², Innawati Jusup², Alifiati Fitrikasari³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Bagian Biologi Kedokteran dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.567>

Diajukan: 01 April 2021

Diterima: 11 Juni 2021

Afiliasi Penulis:

Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Rani Rahayu
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H
Tembalang, Semarang 50275,
Indonesia

E-mail:

rani.pataklm@gmail.com

Latar belakang : Skizofrenia merupakan gangguan mental dengan mortalitas dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Antipsikotik generasi kedua merupakan salah satu terapi untuk skizofrenia, namun memiliki efek samping gangguan metabolik yang lebih tinggi dibandingkan antipsikotik golongan pertama, seperti peningkatan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari empat bulan dan lebih dari empat bulan.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Sampel adalah data rekam medis 64 pasien skizofrenia di RSJD Amino Gondohutomo Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu yang mendapatkan terapi kurang dari 4 bulan dan yang mendapatkan terapi selama lebih dari 4 bulan. Uji statistik menggunakan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan antara kedua kelompok.

Hasil : Median kadar gula darah sewaktu pada kelompok yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari empat bulan lebih rendah (116 mg/dl) dibandingkan dengan yang mendapatkan terapi lebih dari empat bulan (121mg/dl). Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua kurang dari empat bulan dan lebih dari empat bulan.

Kata kunci : Skizofrenia, antipsikotik, gula darah sewaktu

The Difference of Non Fasting Blood Glucose Level in Schizophrenic Patient that Received Second-Generation Antipsychotics Therapy less than Four months and longer than Four Months

Abstract

Background : Schizophrenia is a mental disorder with a mortality rate up to three times higher than the general population. Second-generation antipsychotic is the first choice for schizophrenia treatment but has the side effect of metabolic syndrome such as the increase of blood glucose level. The objectives of this study was to examine the difference of blood glucose level in schizophrenic patient that received antipsychotic therapy less than four months and longer than four months.

Methods : This research is an analytic observational study with a cross-sectional design. The data was taken from the medical record data of schizophrenic patients who were hospitalized in Amino Gondohutomo Psychiatric hospital Semarang. Patients were divided into two categories, a group that received treatment for less than four months and a group that received treatment longer than four months. The *Mann Whitney* test was used to examine the difference between the two groups.

Results : The blood glucose median of patients receiving second-generation antipsychotic treatment for more than four months was higher (121 mg/dl) compare to patients receiving treatment less than four months (116 mg/dl) but statistically, the difference was not significant ($p>0.05$).

Conclusion : There was no significant difference in blood glucose levels of the schizophrenic patient that received second-generation antipsychotic therapy longer than four months or less than four months.

Keywords : Schizophrenia, antipsychotic, blood glucose

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronik kompleks dengan prevalensi 1% di seluruh dunia. Di Indonesia prevalensi skizofrenia berkisar antara 0,3–1,1%.¹⁻³ Penderita skizofrenia memiliki mortalitas 2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi sehat dengan sebagian besar penyebabnya adalah penyakit jantung dan pembuluh darah, hal ini dikarenakan gaya hidup penderita skizofrenia seperti tidak bekerja, stres, makanan yang kurang sehat, kurang aktifitas fisik dan konsumsi obat antipsikotik. Antipsikotik merupakan lini pertama untuk terapi skizofrenia.^{4,5} Studi menunjukkan bahwa terapi menggunakan antipsikotik generasi kedua berhubungan dengan resistensi insulin, gangguan metabolisme lemak, penambahan berat badan dan hiperglikemia yang kesemuanya dapat mempengaruhi fungsi jantung dan pembuluh darah serta berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi untuk terjadi sindrom metabolik.⁴

Sindrom metabolik atau sindrom x ditandai dengan abnormalitas metabolisme glukosa dan/atau insulin (intoleransi glukosa, diabetes tipe 2, resistensi insulin), hipertensi, obesitas sentral, dan dislipidemia serta mempengaruhi banyak organ. Prevalensi obesitas dan diabetes secara signifikan lebih tinggi pada penderita skizofrenia dibandingkan populasi umum yaitu obesitas sebesar 50%, sindrom metabolik lebih dari 40%, intoleransi glukosa >25% dan diabetes sebesar 10–15% (2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum). Studi juga menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua untuk terapi skizofrenia, terutama klopazin dan olanzapin dapat menyebabkan

efek samping hiperglikemia dan diabetes.^{5,6} Pada penelitian oleh Gautam S dan Meena PS didapatkan peningkatan signifikan kadar gula darah puasa pada kelompok yang mendapatkan klopazin dan olanzapin selama 4 bulan.⁷ Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari 4 bulan dan lebih dari 4 bulan berkaitan dengan efek samping hiperglikemia akibat terapi antipsikotik jangka panjang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Sampel berupa data rekam medik pasien skizofrenia yang rawat inap di RSJD Amino Gondohutomo Semarang pada bulan Januari–Desember 2019. Penelitian dilakukan pada bulan September–November 2020. Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 31 data rekam medis pada kelompok kurang dari 4 bulan dan 33 data rekam medis pada kelompok lebih dari sama dengan 4 bulan. Besar sampel diperoleh dengan menggunakan rumus besar sampel untuk beda rerata dua kelompok tidak berpasangan. Pemilihan subjek dengan cara *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien diagnosis skizofrenia berdasarkan rekam medis, mendapat terapi antipsikotik generasi kedua atau kombinasi generasi kedua dan generasi pertama, usia 21–50 tahun, dan aksis III tidak ada diagnosis. Subjek yang mendapat terapi benzodiazepin akan dieliminasi. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar gula

darah sewaktu (kadar gula darah yang diukur tanpa memperhatikan makanan yang dikonsumsi dan keadaan tubuh orang yang diperiksa) sedangkan variabel bebasnya adalah lama terapi antipsikotik generasi kedua.⁸ Data kadar gula darah sewaktu dalam satuan mg/dl dan lama terapi antipsikotik generasi kedua diperoleh dari rekam medis pasien.

Seluruh prosedur penelitian sudah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Data pasien tetap dijaga kerahasiaannya dengan tidak mencantumkan identitas pasien.

Analisa statistik untuk data numerik kadar gula darah sewaktu dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji *Saphiro Wilk*. Karena data berdistribusi tidak normal, kemudian dilakukan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu antara kedua kelompok. Analisis data menggunakan program komputer SPSS.

HASIL

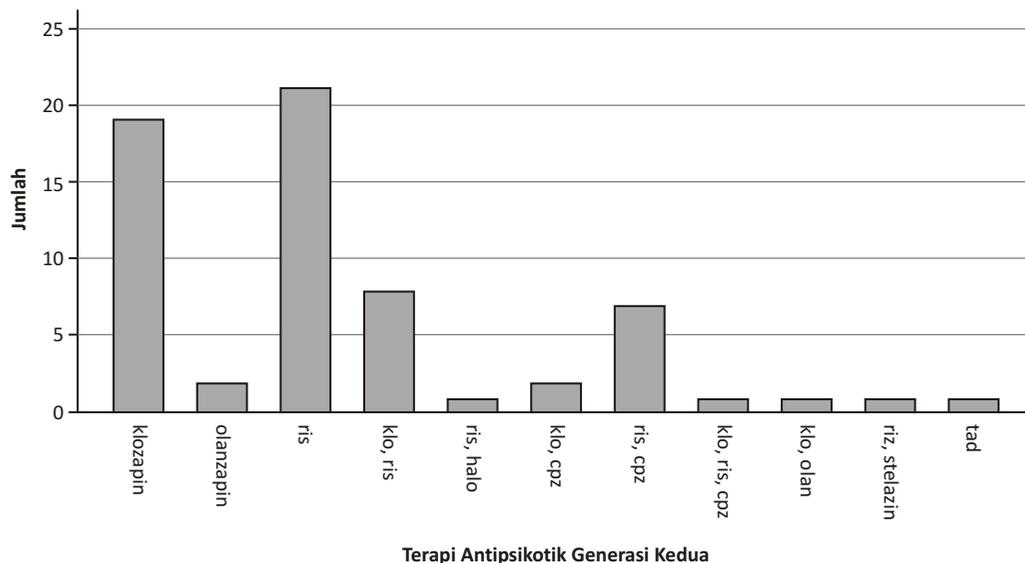
Karakteristik subjek penelitian yang dapat dilihat pada tabel 1, menunjukkan bahwa mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki dengan rata-rata usia 31,33 tahun dan rata-rata Indeks Massa Tubuh (IMT) 21,72 kg/m², pasien paling banyak belum menikah (73,4%), pendidikan terbanyak SMA atau PT (40,6%), asal daerah terbanyak dari luar Semarang (71,9%), diagnosis terbanyak adalah skizofrenia tak terinci (48,4%), dan subjek yang tidak bekerja (57,8%) lebih banyak dibandingkan yang bekerja (42,2%).

Pada gambar 1 didapatkan bahwa antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan adalah risperidon, diikuti klorpromazin lalu kombinasi klorpromazin dan risperidon.

Pada gambar 2, antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan pada kelompok kurang dari empat bulan adalah risperidon, lalu klorpromazin, dan kombinasi risperidon dan klorpromazin. Sedangkan

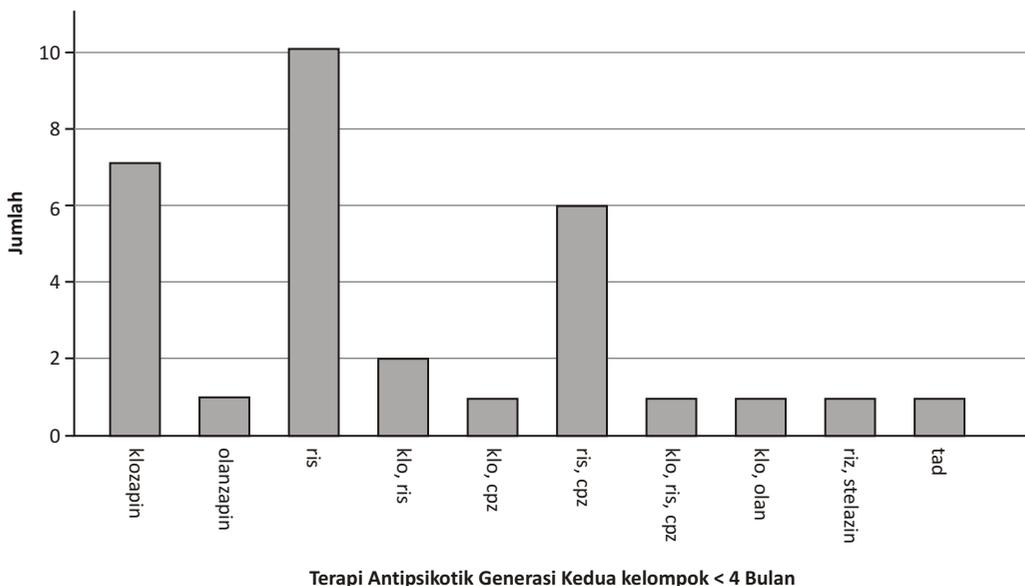
TABEL 1
Karakteristik Subjek

Variabel	F	%	Mean ± SD	Median (min – max)
Jenis kelamin	Laki-laki	50	78,1	
	Perempuan	14	21,9	
Usia			31,33 ± 6,50	30 (21 – 48)
IMT			21,72 ± 1,20	22 (18 – 24,8)
Tingkat pendidikan	Tidak sekolah	3	4,7	
	SD	17	26,6	
	SMP	18	28,1	
	SMA atau PT	26	40,6	
Alamat	Semarang	18	28,1	
	Luar Semarang	46	71,9	
Diagnosis	Skizofrenia paranoid	25	39,1	
	Skizofrenia hebefrenik	1	1,6	
	Skizofrenia katatoik	6	9,4	
	Skizofrenia tak terinci	31	48,4	
	Skizofrenia residual	1	1,6	
Status pernikahan	Menikah	12	18,8	
	Bercerai	5	7,8	
	Belum menikah	47	73,4	
Pekerjaan	Bekerja	27	42,2	
	Tidak bekerja	37	57,8	



Gambar 1. Diagram Penggunaan Antipsikotik pada Seluruh Subjek

Keterangan : Ris = risperidon cpz = klorpromazin
 Klo = klozapin olan = olanzapin
 Halo = haloperidol tad = tidak ada data



Gambar 2. Diagram Penggunaan Antipsikotik Generasi Kedua pada Kelompok kurang dari Empat Bulan

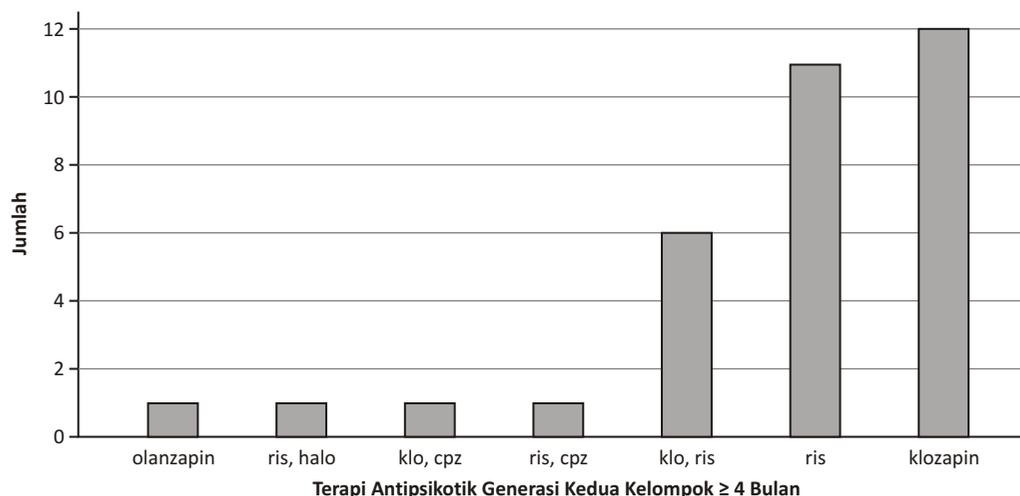
pada gambar 3 dapat diketahui bahwa antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan pada kelompok lebih dari empat bulan adalah klozapin, diikuti risperidon lalu kombinasi klozapin dan risperidon.

Pada tabel 2, didapatkan median kadar gula darah sewaktu pada kelompok yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua lebih dari sama dengan empat bulan (121 mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kelompok kurang dari empat bulan (116 mg/dl).

Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Antipsikotik generasi kedua merupakan pilihan utama terapi untuk skizofrenia karena efek samping ekstrapiramidal yang lebih sedikit tetapi berhubungan dengan terjadinya hiperglikemia. Terapi dengan antipsikotik generasi kedua juga meningkatkan risiko



Gambar 3. Diagram Penggunaan Antipsikotik Generasi Kedua pada Kelompok lebih dari sama dengan Empat Bulan

TABEL 2
Hasil analisa statistik kadar gula darah sewaktu

Variabel	Lama Penggunaan Antipsikotik		p
	< 4 bulan	≥ 4 bulan	
GDS (mg/dl)	116 (91 – 197)	121 (73 – 187)	0,861 [‡]

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); [‡] Mann Whitney

obesitas, diabetes, dan dislipidemia seiring dengan penambahan berat badan.⁹

Pada penelitian ini jumlah subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan pada kedua kelompok. Penelitian yang dilakukan Chaula *et al* di RSJ Aceh didapatkan presentasi jumlah subjek laki-laki 60% dan subjek perempuan 40%.⁹ Hal ini sesuai seperti yang disebutkan pada literatur bahwa penderita skizofrenia lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan, karena onset yang lebih awal pada laki-laki, manifestasi yang buruk, dan respon terhadap antipsikotik yang lebih rendah dibandingkan wanita serta pada wanita terdapat faktor protektif dari hormon estrogen yang memiliki efek antidopaminergik dan penggunaan kontrasepsi.^{1-3,10}

Rata-rata usia subjek penelitian adalah 31,33 tahun. Pada penelitian Turagan, DR tahun 2019 didapatkan proporsi pasien skizofrenia usia 20-30 tahun 18,2%, 31-40 tahun 68,2%, dan usia 41-50 tahun 13,6%. Laki-laki biasanya memiliki onset lebih awal untuk terjadi skizofrenia yaitu pada awal usia 20 tahunan sedangkan wanita pada akhir usia 20 tahun sampai 30 tahun serta setelah usia 40 tahun.^{1,4,11}

Pada hasil penelitian ini didapatkan bahwa subjek yang paling banyak adalah belum menikah dan tingkat pendidikan SMA atau PT. Penelitian yang dilakukan oleh Turangan, DR, Loebis, B, Husada, SM, dan Nasution, NM pada 44 pasien rawat inap di RSJ Prof. M. Ildrem Medan

didapatkan bahwa jumlah sampel yang belum menikah 54,5%, menikah 45,5% dan pasien dengan tingkat pendidikan sarjana 6,8%, SMA 59,1%, SMP 20,5%, dan SD 13,6%.¹¹ Jumlah pasien yang tidak bekerja lebih banyak dibandingkan yang bekerja. Pada literatur menyebutkan bahwa gaya hidup yang kurang baik seperti pengangguran, stres, kondisi sosial ekonomi yang rendah, kurang aktifitas fisik merupakan penyebab meningkatnya mortalitas pada penderita skizofrenia. Pengangguran sendiri berhubungan dengan terjadinya skizofrenia.⁴ Pada penelitian oleh Yulianty, MD, Cahaya, N, dan Srikartika, VM di RSJ Sambang Lihun, Kalimantan Selatan didapatkan subjek yang tidak bekerja 71,2% dan 28,8% bekerja.¹⁰

RSJD Amino Gondohutomo Semarang merupakan rumah sakit jiwa rujukan di Jawa Tengah sehingga subjek paling banyak berasal dari luar Semarang. Tipe skizofrenia yang paling banyak diderita adalah skizofrenia tak terinci yaitu 31 pasien (48,4%). Skizofrenia tak terinci merupakan tipe skizofrenia yang tidak memenuhi kriteria skizofrenia paranoid, hebefrenik, katatonik, residual maupun depresi paska skizofrenia.¹²

Pada seluruh subjek, antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan adalah risperidon. Berdasarkan Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia, risperidon merupakan salah satu obat

antipsikotik generasi kedua yang dipertimbangkan untuk diberikan awal pada episode pertama atau fase akut. Risperidon bekerja dengan cara sebagai antagonis serotonin dan dopamin. Ikatannya terhadap serotonin lebih kuat dibandingkan dengan dopamin dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Pada pemberian obat selanjutnya, pemilihan antipsikotik biasanya sering ditentukan oleh pengalaman orang dengan skizofrenia sebelumnya seperti respon gejala terhadap antipsikotik, efek samping, dan adanya penyakit fisik pada pasien. Klozapin sendiri diberikan pada orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap terapi antipsikotik lain.¹³

Pada tabel 2 didapatkan median kadar gula darah sewaktu pasien yang mendapat terapi kurang dari empat bulan (116 mg/dl) lebih rendah dibandingkan yang mendapat lebih dari sama dengan empat bulan (121 mg/dl). Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik setelah dilakukan uji *Mann Whitney*. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian sebelumnya oleh Zhang dkk bahwa pemberian antipsikotik selama 10 minggu pada 46 subjek dimana 30 subjek mendapat risperidon, 15 subjek mendapat klorpromazine dan 1 subjek mendapat quetiapin dengan dosis yang diberikan meningkat didapatkan peningkatan yang signifikan kadar gula darah sewaktu.¹⁴ Pada penelitian yang dilakukan oleh Gautam, S dan Meena, PS dengan jumlah sampel 120 subjek yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok A, kelompok B, dan kelompok C, masing-masing kelompok berturut-turut mendapatkan terapi haloperidol, risperidon, olanzapin, dan klozapin selama 4 bulan. Didapatkan peningkatan kadar gula darah puasa yang signifikan pada kelompok yang mendapat olanzapin dan klozapin.⁷ Efek samping antipsikotik generasi kedua dalam penambahan berat badan dan intoleransi glukosa masing-masing berbeda. Pada studi *network meta analysis* oleh Zhang dkk tahun 2017 menunjukkan bahwa olanzapin berhubungan dengan peningkatan kadar gula darah yang signifikan dibandingkan ziprasidon, lurasidon, risperidon, dan plasebo.¹⁵

Pada kelompok kurang dari empat bulan, risperidon paling banyak digunakan. Risperidon dapat menyebabkan perubahan kadar gula darah tetapi efeknya kecil. Selain itu hubungan efek samping antipsikotik pada pasien skizofrenia bersifat individual yaitu tergantung respon individu tersebut terhadap obat.⁵

Pada kelompok lebih dari empat bulan, obat yang paling banyak digunakan adalah klozapin. Hal ini dapat karena klozapin merupakan obat pilihan untuk orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap antipsikotik yang lain.¹³ Pada penelitian oleh Gautam, S dan Meena, PS didapatkan bahwa kadar gula darah puasa meningkat

maksimum pada pemberian klozapin dan olanzapin sedangkan pada kelompok yang diberikan risperidon dan haloperidol kurang signifikan.⁷

Untuk meminimalisir terjadinya bias, pasien dengan kadar gula darah >200 mg/dl, pasien dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² tidak dimasukkan dalam penelitian. Pada beberapa pasien, penambahan berat badan bersifat ireversibel dan tidak berubah meskipun obat antipsikotik dihentikan atau diganti sehingga dapat disimpulkan terdapat faktor biologi yang mengakibatkan seseorang lebih rentan untuk mengalami penambahan berat badan. Variasi genetik yang diketahui terbukti berperan dalam kerentanan berat badan yaitu gen *dopamine D₂ receptor (DRD2)*, *5-HT_{2C} receptor (HTR2C)*, *synaptosomal-associated protein of 25 kDa (Snaptophysin-25)*, *genes including leptin* (yaitu LEP rs7799039), *neuropeptide-Y/NPY* (yaitu NPY rs16147), *glukagon-like peptide-1 (GLP-1)*, polimorfisme nukleotida tunggal *pro-opiomelanocortin/POMC* (rs6731532, rs1047521, rs3754860), polimorfisme nukleotida tunggal *cocain-and amphetamine-regulated transcript/CART* (rs10515115, rs3763153, rs3857384, rs11575893, rs16871471) dan *melanocortin-4 receptor (MC4R)*. Adanya faktor biologi ini juga akan mempengaruhi kadar gula darah pasien setelah pemberian terapi antipsikotik generasi kedua.^{16,17}

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat karena catatan kadar gula darah pasien diambil ketika pasien datang akan dirawat inap sehingga tidak diketahui dengan pasti apakah obat benar diminum atau tidak di rumah. Tidak dapat mengendalikan pola makan dan gaya hidup subjek, dimana faktor tersebut berperan dalam terjadinya hiperglikemia dan obesitas. Tidak terdapat catatan riwayat keluarga dengan kerentanan genetik penambahan berat badan atau obesitas dan diabetes.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sewaktu pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua pada kelompok kurang dari 4 bulan dan lebih dari sama dengan 4 bulan. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pencatatan lama terapi antipsikotik yang lebih rinci waktunya, berapa dosis obat yang diberikan, pencatatan riwayat keluarga dengan obesitas dan diabetes serta perlu dilakukan penelitian dengan data primer dan pemeriksaan langsung kepada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tohir R, Lauriello J. Scizophrenia: an overview. Focus Madison. 2016;14(3):300-307.
2. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018 [Internet]. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018 [updated 2018 November 2; cited 2020 February 23]. Available from: <http://www.kesmas.kemkes.go.id>.

3. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. *PT*. 2014;39(9):638–645.
4. Farah FH. Schizophrenia: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018;12(2):77–87.
5. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215–225.
7. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving second-generation antipsychotics. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(2):128–133
8. Kustaria, Dewanti Gina. *Pengaruh Prolanis Terhadap Gula Darah Sewaktu Pada Penderita Hipertensi Di Puskesmas Banjardawa Kabupaten Pemalang*. Diss. Universitas Muhammadiyah Semarang, 2017
9. Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(96):1–10.
10. Yulianty MD, Cahaya N, dan Srikartika VM. Studi Penggunaan dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sumbang Lihun Kalimantan Selatan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;3(2):153–164.
11. Turangan DR, Loebis B, Husada SM, Nasution NM. Differences of Fasting Blood Glucose Level in People with Schizophrenia between Before and After Getting Aripiprazole Treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(16):2607–2611.
12. Maslim R. *Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas Dari PPDGJ-III dan DSM-5*. Edisi 2. Jakarta : Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK-Unika Atmajaya; 2013.
13. Dharmono S. *Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia; 2011.
14. Zhang, Zhi-Jun, Yao, Zhi-Jian, Liu, Wen, Fang, Qun, and, Reynolds, Gavin P. Effects of Antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *British Journal of Psychiatry*. 2004;184:58–62.
15. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: A network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1–9.
16. Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistine: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Res*. 2016;106:51–63.
17. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaia I, Müller DJ, Hahn MK. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci*. 2018;11:741.