

Clozapine을 장기 복용 중이던 환자에게 발생한 당뇨병성 케톤산증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전연주 · 이승환 · 장세나 · 김은선 · 민정요 · 김지현 · 홍순화 · 조재형 · 권혁상 · 윤건호 · 차봉연 · 손호영

Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Long-term Clozapine Therapy

Youn Joo Jeon, Seung-Hwan Lee, Se-Na Jang, Eun-Sun Kim, Jeong-Yo Min,
Ji-Hyun Kim, Soon-Hwa Hong, Jae-Hyoung Cho, Hyuk-Sang Kwon,
Kun-Ho Yoon, Bong-Yun Cha, Ho-Young Son

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

ABSTRACT

With the broad use of atypical anti-psychotics, altered glucose metabolism has become an item of concern to clinicians and patients. Among the atypical anti-psychotics, clozapine and olanzapine are associated with a relatively high incidence of diabetic ketoacidosis and newly developed diabetes. We report a case of diabetic ketoacidosis in a patient with long-term clozapine therapy. A 35-year-old male with schizophrenia, treated with clozapine for 9 years was admitted into hospital because of comatous mentality. Although never diagnosed with diabetes before, his clinical features were consistent with diabetic ketoacidosis and shock. The patient's serum amylase and lipase levels were elevated and an abdominal computed tomography showed peripancreatic fat infiltration, suggesting the possibility of acute pancreatitis. The patient's serum glucose levels normalized shortly after clozapine treatment. Moreover, the patient ceased all glucose lowering agents upon hospital discharge, and maintained normal blood glucose levels thereafter. As observed in this case, clinicians should carefully screen and monitor blood glucose levels and other clinical parameters in patients treated with atypical anti-psychotics. (J Kor Endocrine Soc 22:376~380, 2007)

Key Words: Clozapine, Diabetic ketoacidosis, Hyperamylasemia

서 론

1956년 chlorpromazine이 최초로 도입된 이후 많은 항정신병 약제가 개발되었으며 이어서 추체외로 증상 및 지연성 운동장애를 줄인 비정형 항정신병 약제가 개발되었다. 그러나 비정형 항정신병 약제와 관련된 대사 이상 및 당뇨병의 새로운 발생, 기존 당뇨병의 악화 등이 보고되어 이 약물들을 치료약제로 선택 시 주의가 필요하게 되었다[1~4]. 여러 비정형 항정신병 약제 중에서도 clozapine과 olanzapine에서 당뇨병과 당뇨병성 케톤산증의 빈도가 risperidone 및 quetiapine,

ziprasidone 등에 비해 현저히 높은 것으로 보고되고 있다[5]. 국내에서는 olanzapine과 risperidone에 의한 당뇨병성 케톤산증 증례보고[6,7]가 있었지만 퇴원 후 추적관찰이 이루어진 것은 1예뿐이었다[7]. 저자들은 clozapine을 장기 복용하던 정신분열병 환자에서 당뇨병 과거력이 없이 발생한 쇼크와 신부전을 동반한 당뇨병성케톤산증 1예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 남자, 35세

주 소: 혼수

현병력: 12년 전 정신분열병 진단 받고 9년 전부터 clozapine

접수일자: 2007년 6월 4일

통과일자: 2007년 6월 22일

책임저자: 손호영, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

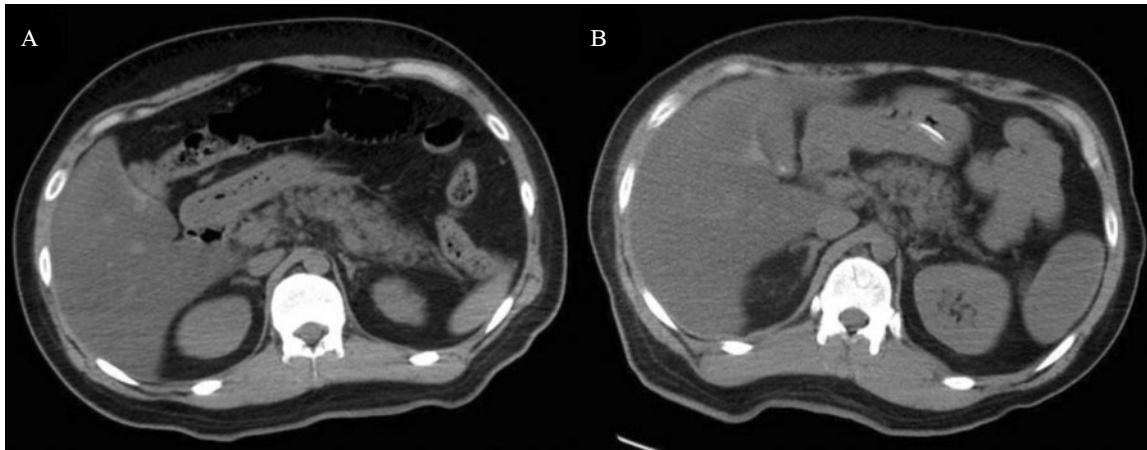


Fig. 1. Non-enhanced computed tomography shows hazy peripancreatic fat infiltration and mild fatty change of pancreas which is suggestive of acute pancreatitis (A). On follow-up imaging on the 4th hospital day, there was little interval change and no evidence of parenchymal necrosis could be seen (B).

을 복용하던 환자로 내원 10일 전부터 구갈, 다뇨, 1일 전부터는 복통과 구역이 발생하였고 내원 당일 의식 소실 상태로 발견되어 응급실로 내원하였다.

가족력: 아버지가 40세에 당뇨병으로 진단 받고 경구혈당 강하제를 복용 중이었다. 고모, 삼촌이 상세불명의 신경정신 질환을 앓았다.

과거력: 정신분열병으로 clozapine 100 mg, amisulpride 400 mg, procyclidine 5 mg, escitalopram oxalate 10 mg을 복용 중이었으며 최근 약제 용량이나 구성, 복용방법의 변화는 없었다. 이 외에 다른 약제의 투약력이나 한약 복용력도 없었다. 2년 전 측정한 공복혈당은 111 mg/dL이었으며 이 상지혈증이나 당뇨병으로 진단 받은 적은 없었다.

사회력: 흡연력과 음주력은 없었다.

신체검사 소견: 급성병색 소견을 보이며 의식은 혼수상태였다. 내원 시 혈압 50/20 mmHg, 맥박 108회/분, 호흡 20회/분, 체온 36℃이었다. 신장은 174 cm, 체중은 86 kg, 체질량지수는 28.4 kg/m²이었다. 구강 내 혀는 탈수되어 있었다. 양측 동공 크기와 모양은 정상이었으나 양안의 대광반사는 다소 느려져 있었다. 흉부 청진에서 심장 박동은 빠르고 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았으며 양측 폐 청진 소견에서 특이 소견 없었다. 복부에서장음은 떨어져 있었으나 뚜렷한 압통 소견은 없었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 8,400/mm³ (호중구 84.8%), 혈색소 16.1 g/dL, 헤마토크리트 52.6%, 혈소판 219,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복혈당이 1712.1 mg/dL로 상승되어 있었고 혈액요소질소 51.6 mg/dL, 크레아티닌 4.86 mg/dL로 급성 신부전 상태였다. 나트륨 133 mEq/L, 칼륨 5.0 mEq/L, 염소 91 mEq/L, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 4.58 g/dL, AST 80 IU/L, ALT 136 IU/L, 총 빌리루빈 0.47 mg/dL, 칼슘 9.4 mg/dL, 인 10.75

mg/dL, 요산 16.9 mg/dL, alkaline phosphatase 177 IU/L, γ -GTP 38.4 IU/L였고 아세톤(+), 혈청 삼투압은 450 mOsm/kg이었다. 아밀라아제 1020.5 IU/L, 리파제 2592.5 U/L로 상승되어 있었고 CPK 30 IU/L, LDH 347 IU/L이었다. 공복 C-peptide 0.84 ng/mL, 당화혈색소는 14.8%이었다. 소변 검사에서 포도당(+++), 케톤체(+)이었다. 동맥혈가스 검사는 pH 7.001, pCO₂ 15.3 mmHg, pO₂ 134 mmHg, HCO₃⁻ 6.7 mmol/L, SaO₂ 97.7%로 대사성 산증 소견을 보였고, 계산된 음이온 간격은 48.7로 증가되어 있었다.

심전도 소견: 동율동이었고, ST분절 이상이나 부정맥 소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 검사에서 특이소견은 관찰되지 않았고 복부 X-선 검사에서는 마비성 장폐색 소견이 있었다. 복부 단층 촬영에서는 췌장 주변의 전반적인 지방 침착과 췌장의 지방변성 보여 급성 췌장염이 의심되었다(Fig. 1A).

치료 및 경과: 적극적인 수액공급과 함께 인슐린을 정맥으로 투여하였으며 도파민과 도부타민을 점적 주사하고 패혈성 쇼크 가능성 있어 광범위 항생제를 투여하며 중환자실 관리를 시작 하였다. 내원 2병일에 승압제 점적 상태에서 활력 징후는 안정화 되었으나 급성 신부전에 동반된 폐뇨 있어 지속적 신대치 요법을 시행하였으며 이후 혈액요소질소와 크레아티닌 수치는 점차 하강하였다. 아밀라아제와 리파제도 내원 3병일에 아밀라아제 371.8 IU/L, 리파제 202.7 U/L로 감소되기 시작하고 내원 5병일에 아밀라아제 42.6 IU/L, 리파제 37.1 U/L로 정상화되었다. 내원 4병일에 안정화되었던 혈압이 갑자기 70/30 mmHg로 하강하며 백혈구 2,790/mm³ (호중구 84.0%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 53,000/mm³, ESR 37 mm/hr, CRP 13.72 mg/dL로 괴사성 췌장염에 의한 패혈성 쇼크 의심하여 복부 전산화 단층 촬영을 다시 시행하였으나 내원 당시와 비교하여 변화는 없었다(Fig. 1B).

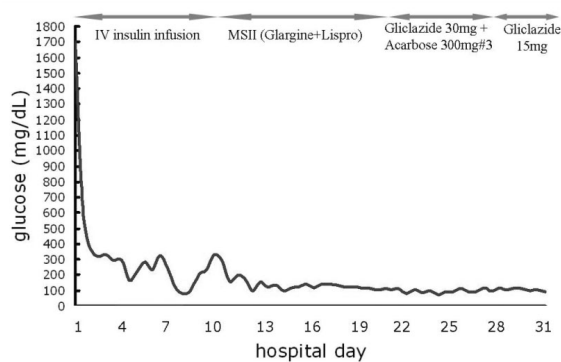


Fig. 2. The patient's blood glucose level improved shortly after discontinuation of clozapine.

다른 감염의 원인 발견되지 않아 도관감염 의심 하에 중심정맥관을 교체하고 vancomycin을 추가 투여하였으며 이후 호전되어 내원 6병일에 의식은 명료해졌으며 활력상태 안정화되고 소변량 증가하여 지속적신대치요법 중단하고 승압제 줄이기 시작했다. 내원 시부터 clozapine을 포함한 모든 항정신병 약제는 중단한 채로 지내던 중 내원 17병일에 환청, 편집성 사고, 피해망상, 충동장애 등의 정신병 증상 보여 신경정신과로 전과되었으며 lorazepam, amisulpride, procyclidine 투여 시작하였다. 내원 25병일에 정신병 증상이 안정되었고 이 때 추적 검사한 C-peptide는 공복/식후 2시간 측정 시 각각 3.02/7.26 ng/mL이었으며 anti-islet cell antigen-2 antibody, anti-GAD antibody, anti-islet cell antibody는 모두 음성이었다. 혈당 조절 상태 또한 양호하여 인슐린 피하 주사를 경구 혈당강하제로 교체하였다. 환자는 내원 33병일에 퇴원하였으며 혈당은 경구혈당강하제 (gliclazide 서방정 15 mg) 투여로 잘 조절되고 있었다(Fig 2). 퇴원일에 시행한 75 g 경구 당부하검사에서 공복 혈당 103 mg/dL, 당 부하 2시간 뒤 혈당 89 mg/dL로 공복혈당장애로 진단되었다. 퇴원 후 경구혈당강하제까지 모두 중단하였으나 6개월이 지난 현재까지 혈당은 안정적으로 유지되고 있으며 당화혈색소는 5.3%이다.

고 찰

비정형 항정신병 약제는 기존의 약제에 비하여 치료적 이득은 증강시키며 추체외로 부작용은 줄여주어 신경정신병의 치료의 새 장을 열었다. 그러나 이들 약제가 당대사를 변화시켜 당뇨병의 위험을 증가시키며 치명적인 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있다는 보고가 최근 대두되고 있다. Wilson 등[8]은 126명의 비정형 항정신병 약제 투여 환자 중 14명의 환자에서 혈당과 당부하 검사를 시행하여 이 중 11명의 환자에서 새로 발생한, 급성의 현저한 내당능 장애 소견을 관찰하였다.

비정형 항정신병 약제 중에서도 약제에 따라 당대사 이상

을 일으키는 정도가 다른 것으로 밝혀졌는데 1999년에서 2002년까지 보고된 자료[1~4]를 분석한 바에 따르면 당뇨병의 보고가 clozapine 26예, olanzapine 21예 risperidone 3예 quetiapine 2예, ziprasidone 0예이며 당뇨병성 케톤산증 빈도는 clozapine 10예, olanzapine 8예 risperidone 1예 quetiapine 1예, ziprasidone 0예로 clozapine 및 olanzapine에서 당뇨병과 당뇨병성 케톤산증의 빈도가 risperidone 및 quetiapine, ziprasidone 등에 비해 현저히 높은 것으로 알려졌다[5]. 본 증례의 환자에서 투여된 clozapine의 경우 Mahmoud는 항정신병제를 투여하지 않은 정신질환 환자와 비교할 때 clozapine을 1년간 투여한 환자에서 제2형 당뇨병이 발생할 때 응비를 7.44 (95% CI 1.603-34.951)로 계산하였다[9].

또한, Jin 등은 비정형 항정신병 약제와 연관하여 새로 발생한 당뇨병 혹은 당뇨병성 케톤산증을 일으킬 수 있는 위험요소에 대하여 분석하여 남성, 흑인, 항정신병약제 투여 전 과체중 상태를 위험요소라고 분석하였는데[10] 본 증례의 환자에게 해당하는 위험요소로는 남자, 과체중상태가 있었다.

비정형 항정신병 약제가 당뇨병을 일으키는 기전에 대하여 다양한 가설이 제시되어 왔다. 체중 증가가 그 이유라는 가설이 있는데 비정형 항정신병 약제인 olanzapine과 clozapine을 사용한 환자에 있어서 체중 증가와 당뇨병의 발현이 동시에 유의하게 증가함이 관찰된 바가 있다. 그러나 이들 환자에서 항정신병약제 중단 후 당뇨병은 급속히 호전되나 그 현상을 설명할 만한 체중변화는 미미한 경우가 많아 체중증가가 당뇨병 발현의 직접적 원인이라고 보기에는 부족함이 있다. 수용체 길항작용으로 이를 설명하려는 노력도 많이 있어 도파민 D2 수용체, 5-HT 수용체, 히스타민 H1 수용체에 대한 길항작용이 다양하게 연구되었다. 그러나 각 항정신병 약제의 수용체 길항작용의 상대적 역가와 그 약제가 당뇨병을 만드는 정도가 일치하지 않아 명확한 설명이 되지 못하고 있다[5]. 약제에 의한 췌장의 화학적 손상이 당뇨병을 유발한다는 가설도 있으나 비정형 항정신병 약제에서 발생하는 당뇨병은 주로 고인슐린혈증과 연관되어 있고 인슐린 분비 장애와 관련되지 않은 경우가 많아 이 가설로는 설명이 잘 되지 않는다. 오히려 비정형항정신병 약제를 사용하여 췌장염과 당뇨병이 동반된 경우에는 당뇨병에 의해 생긴 고지혈증, 특히 고중성지방혈증을 통하여 간접적으로 췌장염이 발생했을 가능성도 있다[11]. 최근, 인슐린 저항성에 기초한 가설이 힘을 얻고 있는데 Dwyer 등은 일부의 항정신병 약제가 PC12 세포 내의 포도당 운반을 방해하고 포도당 전달체의 이소체인 포도당 수송체(glucose transporter type 1 및 glucose transporter type 3)의 수치를 올리는 것을 발견하였다. 이로 인하여 고혈당 발생은 그에 따른 인슐린 분비가 증가로 이어져서 지속적인 고인슐린혈증이 발생한다. 고인슐린혈증과 함께 인슐린저항성이 발생하고 인슐린 수용체를 하향 조절시켜 고혈당을 더욱 심하게 만들게 된다는 것이 이 가설에

서 주장하는 바이다[12]. 또한 지방세포에서 분비되는 렙틴에 주목한 가설도 있다. 항정신병약제에 의해 유발된 새로 발생한 당뇨병 환자와 당뇨병으로 진단 받지는 않았으나 clozapine과 olanzapine을 투여하고 있는 환자들에게서 모두 렙틴 농도의 상승이 관찰 되었다. 이로 미루어 볼 때 렙틴과 비정형 항정신병 약제 간에 상관관계가 있을 것으로 보이며 특히 항정신병약제 투여 환자에서 상승된 렙틴 수치와 그에 따른 뇌하수체 렙틴 수용체의 하향 조절이 관찰되어 이들 환자의 체중 증가와 당뇨병발생의 기전에 렙틴이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다[13]. 하지만 이러한 다양한 가설에도 불구하고 아직 항정신병약제와 당뇨병발생을 확실하게 설명하고 있는 정설을 없는 상태로 앞으로 더욱 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 환자에서 발생한 당뇨병성 케톤산증의 원인은 제1형 당뇨병의 가능성, 제2형 당뇨병의 가능성, 그리고 2차적으로 발생한 당뇨병의 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 자가항체가 모두 음성이고 내원 25병일에 측정된 C-peptide 분비능이 잘 유지되고 있었으며 급성기 이후 인슐린 치료 없이도 혈당이 잘 유지되는 것으로 볼 때 제1형 당뇨병의 가능성은 떨어지는 것으로 보인다. 비정형 항정신병 약물들에 의해 발생하는 당뇨병은 일반적으로 제2형 당뇨병을 일으키는 경우가 많으나 당뇨병 발생 시 42%에서 당뇨병성 케톤산증으로 나타나는 것으로 알려져 있다[14]. 이러한 점과 당뇨병의 가족력, 비만 상태, 2년 전 측정된 공복혈당이 111 mg/dL로 공복혈당장애 상태였다는 점에서 제2형 당뇨병의 가능성도 있으나 최초의 발현이 당뇨병성 케톤산증 양상으로 나타났다는 것과 추적관찰에서 호전되었다는 점에서 제2형 당뇨병으로 단정 짓기에는 무리가 있을 것으로 생각된다. 마지막으로 비정형 항정신병 약제와 췌장염 등에 의한 이차적인 당뇨병일 가능성이 가장 클 것으로 보이는데 당뇨병성 케톤산증과 쇼크까지 발생할 정도의 심한 당뇨병이 추적관찰 결과 혈당 강하제 투여 없이 정상 당화혈색소와 혈당으로 회복되었다는 것이 그 이유이다.

환자의 경우는 내원 당시 아밀라아제 1020.5 IU/L, 리파제 2592.5 U/L로 높은 혈중 농도 보이다가 서서히 감소하여 내원 제5병일에 정상화되는 소견 있었으며 이는 일반적인 급성 췌장염에서 제5병일 정도에 아밀라아제와 리파제 농도가 정상화 되는 것과 비슷한 유형이다. 또한 복부 단층 촬영에서도 췌장 주변의 전반적인 지방 침착이 보여 췌장염의 동반을 의심해 볼 수 있었다. 췌장은 인슐린 분비 기관으로 당대사에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. Koller 등은 정형 항정신병 약제인 haloperidol과 비정형 항정신병 약제를 사용하였을 때 췌장염이 발생하였던 192명의 환자를 대상으로 항정신병 약제 투약력을 조사하였다. 그 중 clozapine 복용 환자가 40%, olanzapine이 33%, risperidone이 16%, haloperidol이 12%로 clozapine 사용군에서 높은 빈도로 발생함을 알 수

있었다[15]. 환자의 경우 clozapine 외에는 췌장염과의 연관성이 뚜렷한 약제 복용을 하고 있지 않았고 내원 전 3년간은 음주력이 전혀 없으며 이외의 급성 췌장염의 유발인자로 생각되는 요소가 없어 clozapine에 의해 유발된 췌장염이 의심되는 상태였다. 따라서 clozapine과 연관성 없는 급성 췌장염에 의한 당뇨병성 케톤산증의 가능성은 떨어진다고 생각된다. 췌장염 자체가 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있고 반대로 당뇨병성 케톤산증이 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어 본 환자에서 췌장염과 당뇨병성 케톤산증 간의 선후관계는 명확하지 않다. 그러나 당뇨병성 케톤산증 환자에서 췌장염 동반없이 비특이적인 고아밀라아제혈증과 고리파제혈증이 16~25%의 빈도로 발생할 수 있는 것으로 보고되어[16] 이러한 효소의 상승은 이차적인 결과일 가능성도 배제할 수 없었다.

일반적으로 비정형 항정신병 약제에 의한 당뇨병성 케톤산증은 약제 투여 초기에 발생하며 투여 후 평균 5.8주에 발생하였다는 보고가 있었다[2]. 그러나 이 환자의 경우처럼 약제를 만성적으로 사용하던 환자의 경우도 있어서 Wehring 등은 이전에 당뇨병을 진단받지 않았으며 clozapine을 복용하던 환자 3명이 각각 25.5개월, 14.5개월, 59.5개월 만에 당뇨병성 케톤산증으로 발현되어 사망한 예를 보고하였다[17]. 본 환자의 경우 신경정신과 진료만을 받고 당대사 이상에 대한 조사를 하지 않은 상태에서 장기적으로 clozapine을 복용하고 있던 중 당대사 이상이 발생하였고 이에 급성 췌장염이라는 악화인자가 발생하며 당뇨병성 케톤산증으로 발현된 것으로 추정된다.

이상과 같이 비정형 항정신병 약제를 복용한 환자들에서 비만, 당뇨, 지질이상, 췌장염과 당뇨병성 케톤산증 등의 위험이 증가함이 밝혀짐에 따라 이에 대한 선별검사와 약제 사용 중 감시의 필요성이 강조되었다. 이에 2004년 미국당뇨병학회와 미국 정신과학회 등에서 발표한 권고사항을 보면 약물 투여 전 가족력, 체중, 키, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 공복 지질을 측정하도록 되어있다. 또한 추적관찰을 위해 체중은 약물 투여 후 4주, 8주, 12주에 측정하고, 그 이후 3개월 마다 측정하여 처음 체중보다 5% 이상 증가한 경우에는 약제교환을 고려하며 공복혈당, 지질, 혈압은 매 3개월 마다 측정할 것을 권유하고 있다[14]. 이러한 원칙은 우리나라에서 비정형 항정신병 약제를 복용하는 환자에게도 적용할 수 있을 것으로 보이며 나아가 국내 사정에 더욱 알맞은 권고사항을 개발하여 적극적으로 도입하는 것이 필요할 것으로 보인다.

본 환자는 당뇨병의 가족력이 있으며 2년 전 공복혈당이 111 mg/dL로 비정형 항정신병 복용과 관련하여 당대사 이상에 대한 조사가 필요한 환자였으나 이러한 조치가 취해지지 못한 아쉬움이 있었다. 환자는 이후 clozapine을 끊고 다른 항정신병 약제로 교체하며 혈당과 정신병 증상 모두 잘 유

지되고 있으며 혈당강하제 투여 없이 추적 관찰 중이다.

요 약

최근 정신과약물 중 비정형 항정신병 약제가 널리 사용되게 되면서 당대사이상과 관련된 여러 부작용이 문제가 되고 있으며 특히 clozapine과 olanzapine에서 그 빈도가 높은 것으로 나타나고 있다. 저자들은 당뇨병을 진단 받은 적 없이 clozapine을 장기 복용하던 정신분열병환자에서 급성췌장염과 동반된 당뇨병성 케톤산증 1예를 경험한 바 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 정신분열병 치료목적으로 clozapine을 약 9년간 복용해 온 35세 남자환자가 혼수상태로 입원하였다. 이전에 당뇨병으로 진단된 적이 없었던 본 환자의 입원당시 혈당은 1712 mg/dL였으며 케톤산증 소견을 보였다. 아밀리아제와 리파제의 수치가 증가되었으며 복부단층촬영에서 급성 췌장염의 의심되는 소견이 관찰되었다. 입원초기 집중적인 인슐린치료가 필요하였으나 호전 후 퇴원할 때는 저용량의 경구혈당강하제만으로도 정상에 가까운 혈당을 보였다. 향후 비정형 항정신병과 관련된 위험요인을 가진 환자의 경우 투약에 신중을 기해야 하며 주의깊은 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF: New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:25-32, 2001
2. Mir S, Taylor D: Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 16:63-74, 2001
3. Muensch J, Carey M: Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 14:278-282, 2001
4. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC: Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 44:778-783, 1998
5. Lean ME, Pajonk FG: Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1597-1605, 2003
6. Lee JS, Kim JY, Ahn JH, Kim CY: Diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient treated with olanzapine: A case report. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 44:116-119, 2005
7. Lee SH, Yi KH, Kim EA, Hong SB, Nam MS, Kim YS: Two cases of diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics. *J Korean Diabetes Assoc* 29:566-570, 2005
8. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N: New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 59:1-6, 2003
9. Mahmoud R, Gianfrancesco F, Grogg A, Nasrallah HA: Differential effects of antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. In *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, San Juan, Puerto Rico, Dec. 10-14, p. 199, 2001.
10. Jin H, Meyer JM: Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 14:59-64, 2002
11. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, Kim H, Finkelstein J, Gaffey GK, Sachs G, Stern TA: New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 40:438-443, 1999
12. Dwyer DS, Pinkofsky HB, Liu Y, Bradley RJ: Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 23:69-80, 1999
13. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T: Body weight gain and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 156:312-314, 1999
14. 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. *J Clin Psychiatry* 27:596-601, 2004
15. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN: Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy* 23:1123-1130, 2003
16. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS: Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 95:3123-3128, 2000
17. Wehring HJ, Kelly DL, Love RC, Conley RR: Deaths from diabetic ketoacidosis after long-term clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 160:2241-2242, 2003