

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2019;58(1):18-28
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

항정신병약물에 의한 대사부작용에 대한 이론과 대처방안

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학과

이 중 선

Metabolic Side Effects of Antipsychotic Medication: An Overview

Jungsun Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Seoul, Korea

Received January 26, 2019
Revised January 29, 2019
Accepted January 31, 2019

Address for correspondence

Jungsun Lee, MD, PhD
Departments of Psychiatry,
Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-3410
Fax +82-2-485-8381
E-mail js_lee@amc.seoul.kr

Metabolic syndrome (MetS) is a collection of abnormal clinical and metabolic findings that are predictive of cardiovascular disease. The prevalence (approximately 30–40%) of MetS in patients with schizophrenia is higher than that in the general population, which is one of the reasons why patients with schizophrenia have a reduced life expectancy of 10 to 20 years compared to the general population. Many factors, including low exercise, smoking, unhealthy food, decreased medical service utilization, and treatments with antipsychotics (esp. olanzapine and clozapine), affect the development of MetS in schizophrenia patients. MetS in patients with schizophrenia may begin prior to antipsychotics and occur more often with the treatment of antipsychotics. Therefore, patients with schizophrenia, who are taking antipsychotics, should receive regular monitoring and adequate treatment of MetS. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(1):18-28**

KEY WORDS Antipsychotics · Metabolic syndrome · Schizophrenia.

서 론

보통 성인병이라고 알려져 있는 심혈관 질환은 생명에 지장을 주기 때문에 조기 진단과 치료가 중요하다. 그런데 심혈관 질환의 위험 인자들(예를 들어, 지질대사이상, 고혈압, 고혈당 등)이 동반되어 잘 나타나기 때문에 이런 위험 인자들을 묶어서 Reaven¹⁾이 ‘syndrome X’라고 30년 전에 명명하였다. 이후 심혈관 질환의 공통 위험 인자에 대해 많은 연구자들이 관심을 가지고 연구를 진행했다. 지금까지 연구자마다 다양한 이름과 정의를 이용하였는데 최근에는 대사증후군(metabolic syndrome)이라는 용어가 주로 사용되고 있다.

조현병 환자의 기대 수명이 정상인에 비해 10~20년 짧다고 알려져 있는데²⁻⁴⁾ 이것은 주로 신체적인 질환 특히 심혈관 질환으로 인한 사망이 정상인에 비해서 많아서라는 것^{5,6)}이 알려지면서 조현병 환자에게도 대사증후군은 중요한 문제가 되었다. 특히 항정신병약물이 대사증후군을 유발한다고 알려져 있는데,⁷⁾ 이런 약물이 조현병, 조현정동 장애 이외에도 다양한 질환(양극성 장애, 항우울제에 반응하지 않은 우

울증, 뚜렛 증후군, 발달장애나 지적장애의 행동 조절, 섬망 등)에 최근에 널리 사용되면서 더 중요한 문제가 되고 있다. 본 논문에서는 대사증후군의 정의, 유병률, 위험인자 및 대처방안에 대해서 살펴보고자 하였다.

본 론

대사증후군 정의

대사증후군은 심혈관 질환이나 2형 당뇨병의 발생 위험성을 증가시키는 상태를 의미하는데,⁸⁾ 대사증후군이라는 개념을 사용하기 시작한 초기에는 인슐린 저항성을 필수 요소로 생각하였으나 인슐린 저항성을 측정하는 것이 번거롭고 어려워져서 최근에는 인슐린 저항성을 대사증후군의 필수요소로 간주하지 않고 있다. 대사증후군에 대한 구체적인 조작적 정의는 발표 기관이나 연구자마다 조금씩 다르지만 가장 보편적으로 사용되는 정의는 표 1과 같다. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III(이하 NCEP ATP III)-A는 기존의 NCEP ATP III에 비해 공복 혈당의

Table 1. Definition of metabolic syndrome

	NCEP ATP III ⁹⁾	NCEP ATP III-A ⁹⁾	NCEP ATP III-A ⁹⁾ +Korean society for the study of obesity's WC criteria ¹²⁴⁾	IDF ⁹⁾
Required factors	None	None	None	Men : ≥94 cm Women : ≥80 cm
Additional factors	Any 3 or more of the following	Any 3 or more of the following	Any 3 or more of the following	Plus 2 or more of the following
WC	Men : ≥102 cm Women : ≥88 cm	Men : ≥102 cm Women : ≥88 cm	Men : ≥90 cm Women : ≥85 cm	
TG	≥150 mg/dL or on drug treatment	≥150 mg/dL or on drug treatment	≥150 mg/dL or on drug treatment	≥150 mg/dL or on drug treatment
HDL-C	Men : <40 mg/dL Women : <50 mg/dL or on drug treatment	Men : <40 mg/dL Women : <50 mg/dL or on drug treatment	Men : <40 mg/dL Women : <50 mg/dL or on drug treatment	Men : <40 mg/dL Women : <50 mg/dL or on drug treatment
BP	Systolic : ≥130 or Diastolic : ≥85 mm Hg or on drug treatment	Systolic : ≥130 or Diastolic : ≥85 mm Hg or on drug treatment	Systolic : ≥130 or Diastolic : ≥85 mm Hg or on drug treatment	Systolic : ≥130 or Diastolic : ≥85 mm Hg or on drug treatment
Fasting glucose	≥110 mg/dL or on drug treatment	≥100 mg/dL or on drug treatment	≥100 mg/dL or on drug treatment	≥100 mg/dL or on drug treatment

NCEP ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, IDF : International Diabetes Federation, WC : Waist circumference, TG : Triglyceride, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, BP : Blood pressure

기준을 110 mg/dL에서 100 mg/dL로 낮추었고, International Diabetes Federation(이하 IDF)는 복부비만이 인슐린 저항성을 가장 잘 반영하기 때문에 이 요소를 필수로 정의 하였으며 복부비만의 기준을 인종에 따라 다른 기준을 적용 하도록 권장하였다.⁹⁾

대사증후군의 다섯 가지 요인 중 복부비만이 중요하다고 알려져 있는데 이것은 단순히 체중증가가 중요한 것이 아니라 복부에 지방이 늘어나는 것이 중요하고 이런 복부비만은 인슐린 저항성을 가장 잘 반영하기 때문이다.¹⁰⁾ 인슐린 저항성은 혈당 및 지질 조절의 이상, triglyceride(이하 TG)의 증가, oxidized low-density lipoprotein의 증가, 혈압의 증가, 혈액 응고 위험성의 증가, 염증 수치의 증가와 관련이 있고 이것은 모두 심혈관 질환의 위험인자이다.¹¹⁾ 또한 복부비만은 2형 당뇨 발생의 가장 위험한 요인(relative risk 4.1~17.5)으로 알려져 있다.¹²⁾ 조현병 환자에서 대사증후군 중 가장 흔하게 나타나는 요소는 Mitchell 등¹³⁾의 연구에 의하면 비만을 가진 환자의 비율이 가장 많았으며(51.2%), 그다음은 지질대사 이상(50%)이었고 당대사 이상을 보인 사람은 25%였다. 조현병 치료 시 체중 증가가 많을수록 대사증후군 발생 위험이 증가하고,¹⁴⁾ 급성/유지 치료받는 환자의 15~72%에서 체중 증가의 문제가 있다.¹⁵⁾

대사증후군의 유병률

대사증후군의 유병률은 조사에 사용한 정의, 인종, 지역, 연령 및 조사기간 등의 영향을 많이 받아 결과가 연구마다 다양하다. ATP III-A 기준을 적용한 정상인의 대사증후군 유병률

은 대략 10~20% 정도[유럽(남자 : 18.4%, 여자 : 14.4%), 남아시아(남자 : 28.8%, 여자 : 31.8%), African-Caribbean(남자 : 15.5%, 여자 : 23.4%), 대만 15.7%, 미국(남자 : 24.0%, 여자 : 23.4%)]이다.^{13,16)} 우리나라 일반인의 유병률은 ATP III-A (복부둘레 기준 : 남자 ≥90 cm, 여자 ≥85 cm) 기준을 적용한 2007~2010년 국민건강영양 조사 결과에 따르면 30세 이상의 남성의 31.9%, 여성의 경우에는 25.6%, 남녀 모두 고려할 때 대사증후군의 유병률은 28.8%로 다른 나라보다 낮지 않았다. 또한 5가지 구성 요소 중 1개 이상에서 기준치 이상을 초과한 사람은 남자의 경우 79.7%, 여자는 67.8%로 남녀 모두 고려시 73.7%로 대부분의 사람에서 한가지 이상의 요소에서 이상을 보였다.¹⁷⁾

조현병 환자에서 대사증후군 유병률은 역시 연구마다 결과가 다양해서 5.6~63%까지 보고되었는데,¹⁸⁾ 이중에 비교적 중요한 연구 결과를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 조현병 환자를 대상으로 한 126개 연구(25692명, 평균 유병 기간 10.4년) 결과를 보면 대사증후군을 가지고 있는 환자는 전체 환자의 32.5%로 남·여간에 차이는 뚜렷하지 않았고 입원 및 외래 환경과도 큰 관련성이 없었다.¹³⁾ 유럽에서 진행된 De Hert 등¹⁹⁾의 연구에 의하면 조현병 환자의 대사증후군의 유병률은 28.4%(ATP-III), 32.3%(ATP-III A), 36%(IDF)로 조사되었고 정상인에 비해 2배 많았다. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(이하 CATIE) 연구에 참여한 1460명 중 대사증후군 유무를 조사할 수 있는 687명을 분석한 결과 유병률은 42.7%(ATP-III A 기준 적용 시, 남자 : 54.2%, 여자 : 36.6%)로 비교적 남자가 많았다.²⁰⁾

우리나라에서 시행된 연구에 의하면 aripiprazole, olanzapine, risperidone 중에서 한가지 약물을 단독으로 3개월 이상 복용한 145명을 분석한 결과 대사증후군의 유병률은 31.7%로 정상인에 비해 2.09배 높았고, 남자가 여자에 비해 4.18배 잘 발생하였다.²¹⁾ 또한 2011~2013년 동안 16개 병원에서 845명의 조현병 환자를 대상으로 시행된 전국적 연구 결과에 의하면 대사증후군 유병률은 36.5%(남자 : 40.8%, 여자 : 32.2%)로 조사되었고 남자에서 좀 더 많이 발생하는 경향을 보였고 연령이 높을수록 유병 기간이 길수록 대사증후군이 자주 발생하였다(표 2).²²⁾

위 연구들의 결과를 종합해 보면 조현병 환자의 대사증후군 유병률은 대략 30~40% 정도로 정상인의 경우 20~30% 정도인 것을 감안하면 2배 정도 높다는 것을 알 수 있다. 하지만 앞서서도 언급했던 것처럼 연구 시점과 정의에 따라 유병률이 많이 달라지기 때문에 직접적으로 동일한 조건의 정상인과 조현병 환자의 유병률을 비교한 연구를 살펴볼 필요가 있다.

대규모 연구인 Vancampfort 등²³⁾의 연구에 의하면 여러 번 삽화를 가진 조현병 환자 185606명의 대사증후군 유병률을 정상인 390만 명과 비교했을 때 유병률은 2.35배 높았다고 한다. 뿐만 아니라 정상인과 조현병의 대사증후군 유병률을 비교한 다른 연구 결과를 종합해보면 조현병 환자의 대사증후군 유병률은 정상인에 비해 대략 2~3배 정도 높다고 한다.^{14,18,19,23-25)}

대사증후군의 임상적 중요성

대사증후군은 정의상 2형 당뇨병이나 심혈관 질환을 일으킬 가능성이 높는데, 실제로 연구를 보면 대사증후군을 가지고 있는 사람은 2형 당뇨병 발생 위험이 5~6배 증가하고 심혈관 문제로 사망할 확률이 3~6배로 늘어난다.^{8,26-31)} 그리고 대사증후군을 앓고 있는 사람은 심혈관계 질환의 발생 뿐만 아니라 기능저하,³²⁾ 정신병적 증상이나 우울증상의 증가,³³⁾ 신체 건강에 대한 잘못된 인식의 증가,^{20,33)} 그리고 치료 순응도 저하^{34,35)}가 발생하여 전반적인 건강과 치료 효과가 감소된다고 한다.

조현병과 같은 심한 정신질환(severe mental illness)을 가진 환자는 평균 수명이 10~20년 정도 짧은 것으로 알려져 있으며^{2-4,36-38)} 정상인에 비해 사망률은 2~3배 높다고 하며 그 차이는 최근 들어 점점 커지고 있다.^{36,39)} 이렇게 조현병에서 평균 수명이 짧은 것은 주로 심혈관계 질환이 정상인에 비해 많고 심혈관 문제로 사망할 확률이 2배 정도 되기 때문이다.^{5,6)}

이렇게 대사증후군 또는 심혈관 질환이 조현병 환자의 사망률 증가와 관련이 있는데, 환자들은 이런 위험 요인에 대해서 제대로 검사를 받지 않고 있다. 2001~2006년까지 비정형 항정신병 약물을 처방받은 18876명의 경우 약물 치료 전에 당뇨병 검사를 받은 사람은 23%, 지질이상 유무를 검사한 사람은 8%에 불과하였다.⁴⁰⁾ 또한 전향적 연구에서도 93.4% 환자가 599일 동안 body mass index(이하 BMI)나 복부둘레

Table 2. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia

Authors	Country	n	Mean age	Mets (%)	Criteria
De Hert et al ¹²⁸⁾	Belgium	208	33.7	27.9	ATP III-A
Schorr et al ¹²⁹⁾	Netherlands	503	34.8	28.8	ATP III-A
De Hert et al ²⁴⁾	Belgium	415	37.7	33.3	IDF
McEvoy et al ²⁰⁾	USA	342	39.8	40.9	ATP III
Bobes et al ¹³⁰⁾	Spain	1452	40.7	24.6	ATP III
De Hert et al ⁹⁹⁾	Belgium	2270	41.0	33.9	ATP III-A
Cohn et al ¹³¹⁾	Canada	240	42.7	44.6	ATP III
Meyer et al ¹³²⁾	USA	1231	42.8	29.2	ATP III
Correll et al ¹³³⁾	USA	367	42.9	37.3	ATP III-A
Correll et al ¹³⁴⁾	USA	294	43.6	34.3	ATP III
Hagg et al ¹³⁵⁾	Sweden	269	46.0	34.6	ATP III
Sicras-Mainar et al ¹³⁶⁾	Spain	742	55.1	27.0	ATP III
Lee et al ²¹⁾	Korea	145	35.8	31.7	ATP III-A+Korean WS
Lee et al ²²⁾	Korea	842	40.2	36.5	ATP III-A+Korean WS
Saddichha et al ¹³⁷⁾	India	433	38.0	34.0	ATP III
Huang et al ¹²⁶⁾	Taiwan	650	45.9	34.9	APT III+Asian WS
Srisurapanont et al ¹³⁸⁾	Thailand	38	53.7	36.2	ATP III
Sugawara et al ¹²⁵⁾	Japan	1186	54.8	27.5	ATP III-A+Japan WS

MetS : Metabolic syndrome, ATP III-A : Adult Treatment Panel III-A, IDF : International Diabetes Federation, WC : Waist circumference

측정을 받지 않았고, 체중 문제가 21%에서 발생했는데 식습관 교육을 받은 사람은 10% 이하였고 환자의 27%만 당뇨와 지질이상에 대한 검사를 받았다.⁴¹⁾ CATIE 연구에서도 당뇨 환자의 30%, 고혈압 환자의 62%, 지질 이상을 보인 환자의 88%가 치료를 받고 있지 않았다.⁴²⁾ 그리고 조현병 환자는 병원 이용을 잘 하지 않거나 낮은 수준의 건강관리만을 받고 있었다.⁴³⁻⁴⁵⁾

대사증후군의 기전

아직까지 대사증후군의 정확한 기전에 대해서 밝혀진 것은 없다. 비만 관련된 인자와 비만과 무관한 인자가 상호작용하여 발생하는 것으로 생각되는데 먼저 생각해 볼 수 있는 것으로는 히스타민 수용체(H₁)가 일반적으로 에너지 항상성에 관여를 하는데,¹²⁾ 이 부분의 이상으로 대사증후군이 발생했을 가능성이 있다. 실제로 H₁ 수용체 길항 작용의 정도가 체중 증가와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.^{46,47)} 또한 5-HT_{2c} 수용체 길항작용이 큰 olanzapine과 clozapine⁴⁸⁾이 체중 증가와 대사증후군이 잘 발생한다는 것을 고려할 때 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}가 대사증후군 발생과 역시 관련성이 높다고 생각할 수 있다.¹²⁾ 또한 D₂, D₃ 도파민 수용체 차단이 항정신병 약물로 인한 체중 증가와 관련이 있고 특히 D₂ 수용체 차단은 식이 행동에 큰 영향을 준다고 알려져 있어⁴⁹⁾ 도파민 수용체 이상이 대사증후군 발생에 영향을 줄 가능성이 있다. 포도당 항상성(glucose homeostasis)에 Muscarinic(이하 M) M₂, M₃ 수용체가 관련되어 있고 olanzapine과 clozapine에서도 M₃ 수용체 강한 친화성(affinity)을 보이는 것을 고려할 때 M₂, M₃ 수용체도 대사증후군 발생에 영향을 준다고 볼 수 있다.^{12,50)}

또한 항정신병 약물이 미토콘드리아의 초미세구조에 변화를 유발하고 reactive oxygen species 생산을 증가시킨다는 것과 electron transport chain 관련 유전자의 생산을 억제한다는 것 등을 고려할 때 미토콘드리아 역시 대사증후군 발생과 관련이 있을 가능성이 있다.^{51,52)} 이 외에도 leptin, ghrelin 등의 이상으로 식욕이 증가하여 대사증후군이 발생한다는 가설도 있다.^{53,54)}

그리고 대사증후군 발생과 연관되어 있는 유전적 변이도 일부 연구에서 밝혀졌는데, 5-HT_{2c}, leptin의 유전적 변화가 있으면 대사증후군이 더 잘 발생한다고 한다.^{55,56)} 특히 5-HT_{2c} 수용체의 유전적 변이는 여성 환자에서 대사증후군 발생에 더 뚜렷한 영향을 준다.⁵⁷⁾

대사증후군은 다른 생활습관 요인에 의해서도 생긴다. 운동이 부족하거나 건강하지 않은 식습관 그리고 흡연을 하면 대사증후군이 더 잘생기는 것으로 알려져 있고,^{55,58-63)} 음성 증상도 대사증후군을 악화시키는 것으로 알려져 있다.⁶⁴⁾ 조

현병 발병 연령이 낮으면 잘 생기고⁶⁵⁻⁶⁷⁾ 마리화나를 사용하는 경우 잘 생긴다.⁶⁸⁾ 또한 체중 증가와 관련된 요인으로는 비만 가족력, 젊은 나이, 음성 증상이 많은 경우, BMI가 낮은 경우, 금연 중인 경우, nonwhite 인종, 초발 삽화, 항정신병 약물 사용 초기 체중 증가가 있었던 경우, 항정신병 약물의 용량이 높은 경우, 이전 항정신병 약물의 효과가 충분하지 않은 경우, 조현병 치료를 오래 받은 경우, 여성의 경우 좀 더 체중 증가가 많다고 알려져 있다.^{12,13,22,49,69)}

대사증후군과 항정신병 약물

대사증후군은 여러 요인이 복합적으로 작용하고 서서히 발생하기 때문에 원인을 밝히는 것이 매우 어렵다. 게다가 조현병 환자의 경우 다양한 항정신병 약물을 복용하고 있고 생활 습관에서도 일반인과 다른 점이 많기 때문에 항정신병 약물과 대사증후군과의 관련성을 연구하는데 어려움이 많다.

조현병과 대사증후군의 관련성에 대한 연구를 하기 위해서는 대사증후군 발병에 영향을 주는 다른 요인을 최대한 배제하는 것이 중요하다. 특히 조현병 환자가 대사증후군의 유병률이 높은 것이 항정신병 약물이나 나쁜 생활 습관 때문에 발생하는지 확인하기 위해서는 초발 또는 항정신병 약물을 복용하지 않았던 조현병 환자를 대상으로 한 연구가 중요한데 그 연구 결과는 다음과 같다.

항정신병 약물 복용 이전부터 조현병 환자는 정상인에 비해 체중 및 체내 지방이 증가되어 있고,⁷⁰⁻⁷²⁾ high density lipoprotein(이하 HDL) 수치가 낮고 비정상적인 혈압을 보이고⁷³⁾ 인슐린 및 당대사 이상^{70,74-79)}을 자주 보였다고 한다. 뿐만 아니라 항정신병 약물 복용 이전부터 조현병 환자는 정상인에 비해 혈중 cortisol 농도, 혈당이 증가되어 있고 복부 비만도 2.8~3.5배 많다고 한다.^{15,43,80,81)} 이런 비만이나 혈당 등의 이상 뿐만 아니라 대사증후군 역시 약물을 복용하기 이전부터 정상인에 비해 높아져 있다는 보고가 많다.⁷⁴⁻⁷⁶⁾

그러나 Mitchell 등¹³⁾의 연구에 의하면 항정신병 약물을 복용하지 않았던 환자나 초발 환자의 경우 대사 증후군 유병률이 11.3%로 정상인과 큰 차이가 없었다. 이 외에도 조현병 환자에서 항정신병 약물 이전에는 대사증후군 유병률이 정상인과 큰 차이가 없다는 연구 보고도 많다.⁸²⁻⁸⁵⁾

비록 항정신병 약물 복용 이전에 대사증후군이나 세부 요소의 유병률이 증가되어 있지 않다는 연구 결과가 있지만 많은 연구에서 이상이 보고 되었고, 항정신병 약물 복용과 무관한 조현병 일차 친족에서 대사증후군 또는 체중이나 복부 비만의 증가, 혈당 및 지질 대사의 이상이 발생할 가능성이 증가되어 있다는 연구 결과^{43,70-73,86,87)}와 그리고 항정신병 약물 발현 이전부터 당뇨와 조현병의 관계가 있다고 알려져

있다는 점⁸⁶⁾을 고려할 때 조현병 환자에서 대사증후군은 단순히 항정신병 약물만의 영향은 아닌 것으로 생각된다.

항정신병 약물 중에서 대사증후군 발생과 관련성이 높은 약물은 olanzapine과 clozapine이다.⁸⁸⁾ 리뷰 논문에서 의하면 clozapine의 경우 체중 증가가 4~10 kg 정도로 다른 항정신병 약물에 비해 많은 편이었다.⁸⁹⁾ 112개 연구를 분석한 메타 연구에서도 대사증후군 유병률이 clozapine 복용 환자군의 경우 49.7%로 항정신병 약물 중에서 가장 높았다.¹³⁾ 하지만 결과 해석에 조심해야 할 부분은 대사증후군이 연령이 높을수록, 유병 기간이 길수록 잘 발생하는데²²⁾ clozapine 사용 환자에서 대사증후군이 많은 것이 clozapine 자체에 의한 것이 아니라 다른 항정신병 약물 사용 환자에 비해 나이가 많고 투병 기간이 길어서 증가한 것일 수도 있다. Olanzapine의 경우 112개 연구를 메타 분석한 결과에 의하면 대사증후군 유병률은 28.2%¹³⁾이고 체중 증가도 4~10 kg⁸⁹⁾으로 다른 항정신병 약물에 비해 높은 편이었다. 그리고 일본에 입원 중인 과체중 환자에서 olanzapine 복용군이 다른 약물에 비해 HDL 수치가 낮았다.⁹⁰⁾

일반적으로 비정형 항정신병 약물이 정형 항정신병 약물보다 2형 당뇨 발생 위험이 1.3배 높았다.⁹¹⁾ 또한 다른 연구에서는 정상인에 비해 2형 당뇨 발생 위험이 정형 항정신병 약물은 1.82배[95% confidential interval(이하 CI) 1.30~2.55], 비정형 항정신병 약물은 1.32배(95% CI 1.01~1.75) 높았다.⁹²⁾ 또 30만 명의 조현병 환자와 140만 명의 정상 대조군을 비교한 연구에 의하면 정상인에 비해 clozapine은 1.45배(95% CI 1.28~1.64), olanzapine은 1.29배(95% CI 1.20~1.37), risperidone은 1.23배(95% CI 1.15~1.32) 당뇨 발병률이 높아졌고 aripiprazole, amisulpride, quetiapine은 당뇨 발병률이 유의하게 증가하지 않았다.⁹³⁾

일부 연구에서 조현병 증상 호전과 체중 증가 또는 대사증후군 발생과 유의한 상관 관계가 있다고 보고 되고 있다.⁹⁴⁻⁹⁷⁾

대규모 메타 연구에 의하면 조현병과 같은 중증 정신질환 환자 6063명을 대상으로 한 31개 연구에 의하면 22개(71%) 연구에서 체중 증가와 증상 호전과 유의한 상관 관계를 보였다고 한다.⁹⁸⁾

이런 단면적 연구 결과 이외에도 시간에 따른 변화를 관찰한 연구에서도 항정신병 약물 사용과 대사증후군과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다. 초발 조현병 환자가 단일 항정신병 약물을 3년간 복용 시 대사증후군의 유병률은 증가하는데 정형 항정신병 약물은 2배 정도 증가하는데 비정형 항정신병 약물은 6배 가량 늘어나고, 특히 olanzapine, clozapine에서 더 많이 증가한다고 한다(그림 1).⁹⁹⁾

다만 항정신병 약물과 대사증후군과의 관계를 해석하는데 주의할 점이 있다. 특히 이중눈가림 무작위 배정 같은 통제된 연구가 아니라 자연 경과 관찰연구에서는 대사증후군 발생 위험이 높은 환자에게 부작용이 덜한 약물인 aripiprazole, ziprasidone 같은 약을 처방하기 때문에 오히려 이런 약제에서 대사증후군 유병률이 낮게 나올 수도 있다.¹²⁾ 또 항정신병 약물 중에 adrenergic 수용체 길항 작용이 강한 약물(예를 들어, olanzapine, clozapine, aripiprazole, quetiapine)은 고혈압이 적게 관찰될 수도 있다.¹⁰⁰⁾

대사증후군의 모니터링

대사증후군의 요소 중에서 복부둘레는 인슐린 저항성을 가장 잘 반영하는 지표이면서 대사증후군의 유무를 가장 정확하게 예측할 수 있어 어떤 연구에서는 민감도 79.4%, 특이도는 78.8%, area under curve는 0.848로 대사증후군을 예측하는데 매우 유용한 지표임을 알 수 있었다.¹³⁾ 뿐만 아니라 다른 연구에서도 복부둘레 또는 BMI가 대사증후군을 선별하는데 유용하다고 한다.^{101,102)} 그런데 BMI는 체중과 키를 통해 쉽게 계산할 수 있는데 비해 복부둘레는 매번 측정하는데 어려움이 있다. 하지만 간단한 공식을 사용하면 BMI를

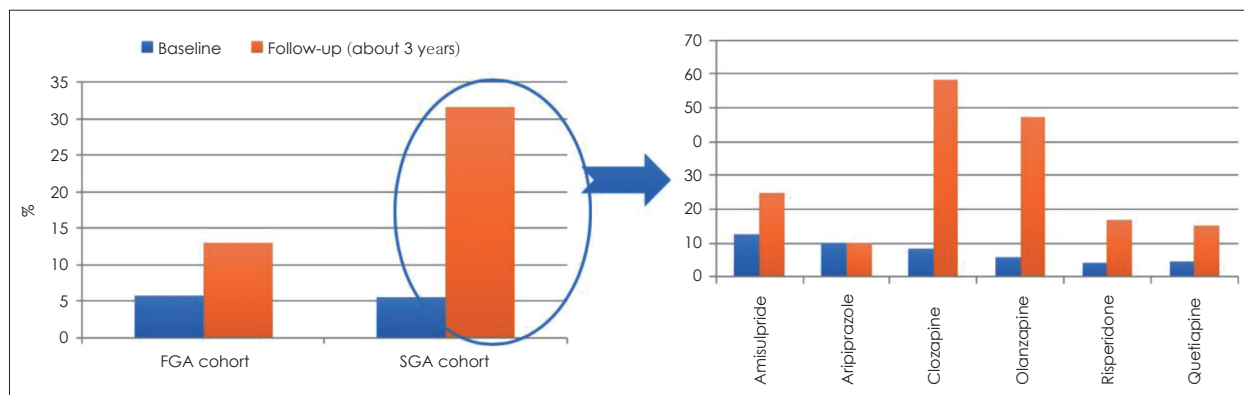


Fig. 1. Change of metabolic syndrome after 3 years of treatments with antipsychotics. FGA : first generation antipsychotics, SGA : second generation antipsychotics.

통해 복부둘레를 간접적으로 계산할 수 있다.⁹⁹⁾

남자 : 복부둘레=33+(2.4×BMI)

여자 : 복부둘레=27.9+(2.4×BMI)

앞에서 살펴 본 것처럼 조현병 환자는 발병 이전부터 대사증후군을 가지고 있는 경우가 많으며 항정신병 약물 복용 이후 대사증후군의 위험성이 급격히 높아지기 때문에 대사증후군의 발병 유무를 항정신병 약물 사용하기 전과 그리고 약물 복용 이후 규칙적으로 확인하는 것이 필요하다. 조현병 환자에서 대사증후군을 조기 발견하기 위한 다양한 검사 지침이 있는데 일반적으로 권장되는 지침을 표 3에 정리를 하였다. 표 3에 있는 지침에 따르면 항정신병 약물을 처음 사용하는 경우 뿐만 아니라 항정신병 약물을 변경한 경우는 처음 사용하는 것으로 간주하고 지침에 따라 자세한 검사를 자주 하는 것을 권장하고 있다. 그리고 환자나 가족의 비만, 당뇨, 지질대사이상, 고혈압, 심혈관 질환 유무에 대해서 약물 사용 초기 그리고 매년 확인을 해야 한다.¹⁰³⁾

대사증후군 관리 및 치료

대사증후군의 비약물적 치료로는 운동과 식이에 대한 교육을 하고 생활 패턴을 바꾸는 등 동기를 부여하고 행동을 교정하는 것이 있는데 대부분의 연구에서 유의한 효과가 있다는 것이 밝혀졌다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ 또 환자에게 개별화된 영양 교육(포화 지방 및 콜레스테롤 섭취 감소, 식이 섬유 섭취 권장)과 금연을 하도록 하는 것이 대사증후군 및 체중 감량에 유의한 효과가 있다고 한다.^{37,107-109)} 항정신병 약물을 복용 중인 조현병 환자를 대상으로 한 11개의 연구를 리뷰한 연구에 의하면 교육과 운동 및 식이 조절만으로도 BMI 및 복부

둘레 감소, 혈당의 유의한 감소가 있었다.¹¹⁰⁾

약물적 치료로는 우선 대사증후군 위험도가 낮은 항정신병 약물(haloperidol, ziprasidone, lurasidone, aripiprazole, amisulpride, asenapine)로 교체^{104,111)} 하거나 또는 aripiprazole을 추가하는 것도 체중 감소에 일부 도움이 된다고 한다.¹⁰⁴⁾ 그러나 대사증후군 위험성이 높은 약물이 치료 효과도 좋다는 연구^{94,95-98)}도 많아 대사증후군 위험성이 낮은 약물로 변경 시 주의가 필요하다. 실제로 항정신병 약물을 복용 중인 환자에서 aripiprazole로 변경 시 유의하게 non-HDL 콜레스테롤 수치가 감소하였지만 다만 치료 탈락률이 다른 약제에 비해 높았다.^{12,89)} Ziprasidone은 다른 항정신병 약물에 비해 대사증후군이 적다고 알려져 있으며^{112,113)} 체중 증가도 다른 항정신병 약물에 비해 많지 않아^{12,89)} 항정신병 약물 교체 시 고려할 만한 약물이다.

Metformin의 효과나 부작용에 대한 연구는 비교적 다른 약에 비해 많이 되어 있는데, metformin은 endogenous 당생산을 감소시키기 때문에 저혈당과 같은 부작용에서 자유롭다.²⁵⁾ 항정신병 약물 복용 후 체중이 늘어난 조현병 환자를 대상으로 한 21개의 이중맹검 무작위 배정 연구(778명 투약, 769명은 위약)를 분석한 결과 metformin은 체중, BMI, 공복 혈당, 공복 인슐린 농도, TG, 총콜레스테롤 농도에서 위약에 비해 효과적(집단 간 평균 차이 : -0.69~-0.51)이었고 부작용은 주로 구역, 구토, 설사가 유의하게 많았지만 다른 유의한 부작용은 없었다.¹¹⁴⁾ 또한 비정형 항정신병 약물을 복용 중인 소아청소년 환자를 대상으로 한 5개의 이중맹검 무작위 배정 연구 결과를 종합해 보더라도 4, 12, 16주 각각 위약에 비해 metformin은 체중 감소에 효과적이었다.¹¹⁵⁾ 또 클로자핀 복용 중인 환자를 대상으로 한 8개의 이중맹검 무작위 배정 연구(478명 환자)를 분석하면 metformin은 체

Table 3. Recommendations for management of patients receiving with antipsychotics

	British Association for psychopharmacology (2016) ¹⁰⁴⁾	APA/ADA (2004) ¹⁰³⁾	Korean Society for schizophrenia research (2008) ¹²⁷⁾
WC	BMI : baseline, weekly for 4-6 weeks → monthly for 12 weeks → at 6 months → annually	BMI : baseline, monthly (for 3 months) → at 6, 9, 12 months → annually WC : annually	BMI : baseline, monthly (for 6 months), then quarterly WC : quarterly for 1 year then annually
TG	Baseline, at 12 weeks, at 6 months, annually	Baseline, at 12 weeks, every 5 years	Baseline, at 3 months, and annually
HDL-C	Baseline, at 12 weeks, at 6 months, annually	Baseline, at 12 weeks, every 5 years	Baseline, at 3 months, and annually
BP	Baseline, at 12 weeks, at 6 months, annually	Baseline, at 12 weeks, annually	Baseline, quarterly for 1 year then annually
Fasting glucose	(HbA1c/fasting glucose) baseline, at 12 weeks, at 6 months, annually	Baseline, at 12 weeks, annually	Baseline, at 3 months, and annually

APA : American Psychiatric Association, ADA : American Diabetes Association, BP : Blood pressure, BMI : Body mass index, HbA1c : Hemoglobin A1c, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, TG : Triglyceride, WC : Waist circumference

중과 BMI, 복부둘레 감소에 유의한 효과를 보였다.¹¹⁶⁾

그러나 일부 연구에서는 metformin의 효과가 제한적이었는데 Cooper와 Reynolds¹⁰⁴⁾의 연구에 의하면 metformin 추가는 당뇨 발생 고위험군에서는 체중 감소 등에 효과가 있으나 집중적인 생활 습관을 바꾸는 것보다 효과가 좋은 것은 아니었다.

Thiazolidinedione은 인슐린 민감도를 증가시켜 free fatty acid의 양을 감소시켜 대사 과정에 부정적 영향을 감소시킨다. 또한 간에서 당의 섭취를 증가시키고, 당 생산을 감소시키고 근육에서 인슐린 저항성을 개선시키는 작용을 한다.²⁵⁾ 약물을 복용 시 당뇨 발생을 예방하는데 효과적이지만 체중이 늘어나고 심장 기능이 저하되는 문제가 있다.²⁵⁾

Fluvoxamine은 CYP 1A2 강력한 억제제¹¹⁷⁾로 clozapine의 간 대사를 감소시켜 혈중 내 clozapine 농도를 증가시키고 clozapine 대사물인 norclozapine의 농도를 감소시켜 5-HT_{2c} 길항작용이 적어져서 체중 증가가 감소한다. 일부 연구에서 clozapine 복용 중인 환자에게 같이 사용 시 체중 증가 및 대사증후군을 줄일 수 있다고 한다.^{118,119)}

Melatonin은 수면 리듬에 영향을 준다고 알려져 있으며 체내 기본 대사와 oxidative stress, 염증 반응, 인지행동 및 기분 그리고 인슐린, leptin의 조절 등에 영향을 준다고 알려져 있다.¹²⁰⁾ HDL을 증가시키고 공복 혈당과 혈압을 낮춰 대사증후군에 일부 도움이 된다고 알려져 있다.¹²¹⁻¹²³⁾

결 론

대사증후군은 조현병 환자에서 2~3배 많이 발생하며 이로 인해 환자의 평균 수명이 감소하고 삶의 질과 치료 순응도를 저하시키기 때문에 임상 의사가 주의를 기울이고 발생을 최대한 예방하고 조기에 발견하여 적절하게 대처를 해야 한다. 따라서 항정신병 약물을 사용하기 전에 대사증후군의 위험 요소를 파악하고 가급적 위험성이 낮은 약물을 사용하는 것이 좋고 정기적으로 대사증후군 발생 유무를 확인해야 한다. 환자의 생활 습관 교정도 대사증후군 예방과 치료에 효과적이기 때문에 이에 대한 환자 및 보호자 교육도 병행하는 것이 중요하다.

중심 단어 : 항정신병 약물 · 대사증후군 · 조현병.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

2) Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425-448.

3) Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5:137.

4) Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-104.

5) Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One* 2013;8:e67133.

6) Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-294.

7) Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:609-616.

8) Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-1100.

9) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.

10) Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebowitz HE. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997;273:E425-E432.

11) Reaven G. Syndrome X: 10 years after. *Drugs* 1999;58 Suppl 1:19-20; discussion 75-82.

12) De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-126.

13) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-318.

14) Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-216.

15) De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.

16) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.

17) Ministry of Health & Welfare. Prevalence of metabolic syndrome in adult. Seoul: Ministry of Health & Welfare;2017.

18) De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.

19) De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.

20) McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.

- 21) Lee NY, Kim, SH, Jung DC, Kim EY, Yu HY, Sung KH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1273-1278.
- 22) Lee JS, Kwon JS, Kim D, Kim SW, Kim JJ, Kim JH, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Korea: a multicenter nationwide cross-sectional study. *Psychiatry Investig* 2017;14:44-50.
- 23) Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-250.
- 24) De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
- 25) Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
- 26) Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003;1:3.
- 27) Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmenta R, Garcia-Garcia M, Rojas J; CLAMORS Study Collaborative Group. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104:1-12.
- 28) Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-508.
- 29) Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-217.
- 30) Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-28.
- 31) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- 32) Lyketsos CG, Dunn G, Kaminsky MJ, Breakey WR. Medical comorbidity in psychiatric inpatients: relation to clinical outcomes and hospital length of stay. *Psychosomatics* 2002;43:24-30.
- 33) Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:496-502.
- 34) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002;57:209-219.
- 35) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-57.
- 36) Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-1131.
- 37) Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-1121.
- 38) Druss BG, Zhao L, Von Esenwein S, Morrato EH, Marcus SC. Understanding excess mortality in persons with mental illness: 17-year follow up of a nationally representative US survey. *Med Care* 2011;49:599-604.
- 39) Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *Br J Psychiatry* 2017;211:175-181.
- 40) Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1037-1042.
- 41) Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28.
- 42) Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
- 43) Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- 44) Craddock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:874-878.
- 45) Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:565-572.
- 46) Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3456-3459.
- 47) Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519-526.
- 48) Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:757-777.
- 49) Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.
- 50) Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27:289-304.
- 51) Scaini G, Quevedo J, Velligan D, Roberts DL, Raventos H, Walss-Bass C. Second generation antipsychotic-induced mitochondrial alterations: implications for increased risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:369-380.
- 52) Abdel-Wahab BA, Metwally ME. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF-κB. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15:355-365.
- 53) Stubbs B, Wang AK, Vancampfort D, Miller BJ. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:144-154.
- 54) Goetz RL, Miller BJ. Meta-analysis of ghrelin alterations in schizophrenia: effects of olanzapine. *Schizophr Res* In press 2018.
- 55) Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008;192:424-428.
- 56) Suetani RJ, Siskind D, Reichhold H, Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:2989-3008.
- 57) Bai YM, Chen TT, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2011;125:179-186.

- 58) Peet M. Diet, diabetes and schizophrenia: review and hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 2004;47:S102-S105.
- 59) De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-157.
- 60) Tsuruga K, Sugawara N, Sato Y, Saito M, Furukori H, Nakagami T, et al. Dietary patterns and schizophrenia: a comparison with healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1115-1120.
- 61) Hasnain M, Vieweg WV, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2009;3:5-15.
- 62) Baker RA, Pikalov A, Tran QV, Kremenets T, Arani RB, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
- 63) Duncan EJ, Woolson SL, Hamer RM, Dunlop BW. Risk of lipid abnormality with haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone in a veterans affairs population. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:204-213.
- 64) Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:51-57.
- 65) Hammerman A, Dreier J, Klang SH, Munitz H, Cohen AD, Goldfracht M. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008;42:1316-1322.
- 66) Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 4:26-36.
- 67) Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:60-71.
- 68) Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-679.
- 69) Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210-251.
- 70) Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:434-438.
- 71) Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
- 72) Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, Fathalli F, Ying Kin Ng, Stip E, et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2008;102:329-336.
- 73) Enez Darcin A, Yalcin Cavus S, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res* 2015;166:201-206.
- 74) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-289.
- 75) Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
- 76) Cohen D, De Hert M. Endogenous and iatrogenic diabetes mellitus in drug-naïve schizophrenia: the role of olanzapine and its place in the psychopharmacological treatment algorithm. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2368-2369.
- 77) Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: a preliminary report. *Can J Psychiatry* 2006;51:382-386.
- 78) Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-485.
- 79) Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull* 2012;38:280-284.
- 80) Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;186:455-456.
- 81) Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-1370.
- 82) Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC, Lieberman JA, Harp JB. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:118-123.
- 83) Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:572-578.
- 84) Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003;160:1396-1404.
- 85) Sengupta SM, Klink R, Stip E, Baptista T, Malla A, Joobar R. Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 2005;80:131-133.
- 86) Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 2004;47:S64-S66.
- 87) Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-175.
- 88) Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. *Drug Saf* 2017;40:771-781.
- 89) Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:480-491.
- 90) Ono S, Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, et al. High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia: post-hoc analysis of a Japanese nationwide survey. *BMC Psychiatry* 2018;18:180.
- 91) Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-411.
- 92) Liao CH, Chang CS, Wei WC, Chang SN, Liao CC, Lane HY, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res* 2011;126:110-116.
- 93) Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-271.
- 94) Luckhoff H, Phahladira L, Scheffler F, Asmal L, Du Plessis S, Chiliza B, et al. Weight gain and metabolic change as predictors of symptom improvement in first-episode schizophrenia spectrum disorder patients treated over 12 months. *Schizophr Res* In press 2018.
- 95) Sharma E, Rao NP, Venkatasubramanian G. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improve-

- ment: a review on the evidence for "metabolic threshold." *Asian J Psychiatr* 2014;8:12-21.
- 96) Kemp DE, Correll CU, Tohen M, Delbello MP, Ganocy SJ, Findling RL, et al. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:522-530.
- 97) Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Metabolic disturbances, side effect profile and effectiveness of clozapine in adolescents. *Indian J Psychol Med* 2016;38:224-233.
- 98) Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorboukaya 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* 2017;11:741.
- 99) De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
- 100) De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-424.
- 101) Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2005;162:1217-1221.
- 102) Tirupati S, Chua LE. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australas Psychiatry* 2007;15:470-473.
- 103) 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.
- 104) Cooper SJ, Reynolds GP; With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* 2016;30:717-748.
- 105) Gabriele JM, Dubbert PM, Reeves RR. Efficacy of behavioural interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. *Obes Rev* 2009;10:442-455.
- 106) Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008;193:101-107.
- 107) Sugawara N, Sagae T, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, et al. Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2018;97:77-83.
- 108) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 109) Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:76-88.
- 110) Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, Ganesan V, Palaniappan M. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: a systematic review. *Asian J Psychiatr* 2018;36:73-85.
- 111) Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011;128:166-170.
- 112) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-622.
- 113) Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:985-994.
- 114) Zheng W, Li XB, Tang YL, Xiang YQ, Wang CY, De Leon J. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:499-509.
- 115) Ellul P, Delorme R, Cortese S. Metformin for weight gain associated with second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32:1103-1112.
- 116) Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for clozapine associated obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0156208.
- 117) Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, et al. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:708-710.
- 118) Lu ML, Chen TT, Kuo PH, Hsu CC, Chen CH. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2018;193:126-133.
- 119) Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65:766-771.
- 120) Porfirio MC, Gomes de Almeida JP, Stornelli M, Giovinnazzo S, Purper-Ouakil D, Masi G. Can melatonin prevent or improve metabolic side effects during antipsychotic treatments? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2167-2174.
- 121) Agahi M, Akasheh N, Ahmadvand A, Akbari H, Izadpanah F. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:9-15.
- 122) Romo-Nava F, Alvarez-Icaza González D, Fresán-Orellana, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord* 2014;16:410-421.
- 123) Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011;50:261-266.
- 124) Lee SY, Park HS, Kim SM, Kwon HS, Kim DJ, et al. Cut-off points of waist circumference for defining abdominal obesity in the Korean population. *Korean J Obes* 2006;15:1-9.
- 125) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res* 2010;123:244-250.
- 126) Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:274-280.
- 127) Korean Society for Schizophrenia Research. Guideline for cardiovascular and metabolic syndrome. Seoul: Korean Society for Schizophrenia Research;2008.

- 128) De Hert M, Hanssens L, Wampers M, van Winkel R, Van Eyck D, Scheen A, et al. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007;33:560.
- 129) Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Incidence of metabolic syndrome and its reversibility in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res* 2009;43:1106-1111.
- 130) Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007;90:162-173.
- 131) Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-760.
- 132) Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005;80:9-18.
- 133) Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-583.
- 134) Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89:91-100.
- 135) Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-98.
- 136) Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry* 2008;23:100-108.
- 137) Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008;101:266-272.
- 138) Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Charnsilp C, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;23:7-14.