

## 양극성 조증 입원 환자에서 과체중, 비만과 연관 인자 : 예비 연구

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

정영은 · 서호준 · 송후림 · 왕희령 · 전태연 · 박원명

### Factors Associated with Overweight and Obesity in Inpatients with Bipolar Mania : A Preliminary Study

Young-Eun Jung, MD, Ho-Jun Seo, MD, Hoo Rim Song, MD,  
Hee Ryung Wang, MD, Tae-Youn Jun, MD, PhD and Won-Myong Bahk, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective** : Being overweight or obesity impairs quality of life and often causes treatment noncompliance in patients with bipolar disorder. This preliminary study evaluated the prevalence of overweight and obesity in inpatients with bipolar mania.

**Methods** : Inpatients with bipolar mania, who were treated with adequate medications at least 4 weeks were included in a retrospective study. The body weight of each patient was measured and the body mass index (BMI) was calculated.

**Results** : Of the 80 patients, 16.4% (N=13) were overweight, and 35.0% (N=28) were obese at discharge. Female patients had higher prevalence rates of overweight and obesity. Being overweight or obesity was associated with the number of previous episodes of depression and combination treatment with atypical antipsychotics and mood stabilizers.

**Conclusions** : Being overweight or obesity is highly prevalent in patients with bipolar mania. Clinicians should pay more attention to weight gain and obesity when prescribing combination therapies. More research is required to identify the impact of specific risk factors for overweight and obesity in patients with bipolar mania. (Anxiety and Mood 2010;6(2):109-114)

**KEY WORDS** : Bipolar mania · Overweight · Obesity.

## 서 론

현재 비만(obesity)은 선진국 뿐 아니라 전 세계 모든 국가에서 주요 건강 문제로 떠오르고 있다.<sup>1,2</sup> 비만은 심혈관질환, 뇌혈관질환, 지질 이상, 그리고 골격계 질환 등 주요 내외과적 질환의 발생 위험 요인으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 미국 성인을 대상으로 한 조사에 따르면 비만이 직접적인 원인으로 작용하여 사망한 숫자가 연간 2만 8천명에 이른다

접수일 : 2010년 9월 3일 / 수정일 : 2010년 10월 8일

게재확정일 : 2010년 10월 11일

#### Address for correspondence

Won-Myong Bahk, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine  
The Catholic University of Korea, 62 Yeouido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul  
150-713, Korea

Tel : +82.2-3779-1250, Fax : +82.2-780-6577

E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

고 보고되었다.<sup>4</sup> 비만은 정신과 영역에서도 그에 따른 신체질환 관련 위험성으로 치사율을 높이고 치료를 어렵게 하는 한 원인이 되며, 더불어 치료 순응도를 낮추어 병의 장기적인 예후에도 영향을 미친다.<sup>5</sup>

정신과 질환 중에서 양극성 장애(bipolar disorder)는 특히 비만 또는 대사 증후군(metabolic syndrome)의 고위험군으로 알려져 있다.<sup>6,7</sup> 양극성 장애와 비만간의 상관성에 대한 설명으로, 먼저 생활양식과 행동 측면에서 폭식형(binge eating type) 식이장애와의 높은 공존율, 신체활동 저하, 그리고 불규칙한 생활 습관 등과 같은 몇 가지 공통된 임상양상을 가진다는 점이다.<sup>8</sup> Elmslie 등<sup>9</sup>의 보고에 따르면 양극성 장애 환자는 타 질환 환자들과 비교하여 총 에너지 섭취량, 총 탄수화물 섭취량, 총 수분 섭취량, 그리고 탄산(청량)음료 섭취량이 훨씬 많으면서 신체 활동 횟

수는 상대적으로 적은 것으로 조사되었다. 또한, Ramacciotti 등<sup>10</sup>은 양극성 장애 환자에서 폭식형 식이 장애의 평생 유병률이 27.5%에 달한다고 보고하였고, Kruger 등<sup>11</sup>은 양극성 장애 환자의 38%가 현재 폭식과 관련한 반복적인 삽화를 가진다고 보고하였다. 양극성 장애와 비만에서 공통적으로 니코틴, 알코올과 같은 물질 의존(substance dependence)의 유병률이 높게 관찰되기도 한다.<sup>12</sup> 대규모 역학 조사(National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) 결과, 조증 삽화의 과거력이 있는 경우 35.3%에서 니코틴 의존을 보였는데, 이는 일반 인구의 경우가 12.8%임을 감안할 때 매우 높은 비율이다.<sup>13</sup> 같은 연구에서 알코올을 포함한 물질 남용의 12개월 유병률은 일반 인구(9.4%)와 비교하여 조증 삽화의 과거력이 있는 경우 27.9%로 높게 조사되었다. 이러한 물질 관련 장애는 심혈관 질환의 위험성을 높이고 인슐린 기능 장애, 당뇨, 그리고 대사 증후군의 주요 위험 요소가 된다.<sup>13</sup>

비만과 양극성 장애의 병태 생리에 대하여 생물학적 측면에서는 인슐린 저항(insulin resistance) 혹은 과민성(hypersensitivity)과 같은 당 조절(glucose regulation) 이상, 지질 대상 이상(dyslipidemia), 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 축) 이상에 따른 코르티솔(cortisol) 조절 이상, 시상하부-뇌하수체-갑상선 축(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT 축) 이상에 따른 갑상선 기능 이상, 그리고 자율신경계 조절 이상 등 다양한 생리적, 신경호르몬 요소와 관련한 공통된 병태 생리 기전이 있을 것으로 추측하며, 최근에는 유전적 소인과 관련한 결과들도 제시되고 있다.<sup>14</sup> 두 질환의 이러한 공통된 원인 및 병태 생리와 별도로, 비정형 항정신병 약물, 기분 조절제, 그리고 일부의 항우울제 등을 포함한 정신작용약제들에 의한 체중 증가 또한 하나의 원인일 수 있다.<sup>15,16</sup> 양극성 장애 약물 치료에는 임상 양상에 따라 두 가지 이상의 약물을 병합 사용하는 경우가 흔하다. 이러한 약물들은 다양한 신경전달물질 수용체에 작용하여 체중 증가를 유도하며, 장기간 복용 시 지질 대사와 혈당 조절에 영향을 미쳐 당뇨와 대사 증후군을 일으킬 수 있다.<sup>6,17</sup> 이렇듯 양극성 장애와 비만간의 상관성을 검토한 다수의 연구 결과, 유전적, 신경생물학적, 생활양식과 행동 등 여러 관련 요소가 서로 복합적으로 작용할 것으로 생각되나, 이에 대해 명확히 밝혀져 있지 않다.

국내의 경우 양극성 장애 환자에서 비만과 관련한 연구 결과들은 체중 증가라는 특정 약물의 부작용과 관련된 보고가 거의 대부분이다. 본 연구는 실제 통상적인 진료 상황에서 양극성 장애 환자의 비만 유병률과 관련 요인을 파

악하기 위한 예비 연구로서, 입원한 양극성 조증 환자를 대상으로 퇴원 시 비만의 유병률을 조사하고, 여러 인구학적 변인 및 유병 기간, 삽화 양상, 입원 횟수, 퇴원 시 처방 약물 경향 등의 임상적 변인과 비만 유병률간의 상관성을 알아 보기 위하여 시행되었다.

## 연구대상 및 방법

본 연구는 가톨릭대학교 여의도성모병원 임상연구위원회 의 승인을 받아 시행되었다. 본 연구는 후향적 의무 기록 조사 방법을 이용하였으며, 2년간 가톨릭대학교 여의도성모병원 정신과에서 DSM-IV 진단기준<sup>18</sup>에 의해 양극성 I형 장애 조증 삽화로 진단 받고 입원치료를 받은 환자들을 대상으로 하였다. 그 중에서 지난 4주 이상 투여 받은 약물의 종류와 퇴원 시 비만 유병률 간의 상관성을 조사하기 위하여 해당 기간을 만족하는 환자들을 선별하였고, 연구 기간 동안 여러 차례 입원했던 병력이 있는 환자들은 가장 최근의 입원기록을 연구에 포함하였다. 양극성 장애 이외 다른 동반된 정신 질환이 있는 경우, 심각한 내외과적 질환이 동반된 경우 또는 당뇨병이나 갑상선 질환 등과 같이 체중에 영향을 미칠 수 있는 신체 질환을 가진 경우, 주요 변인에 대한 의무기록의 누락이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

대상 환자의 의무기록 조사를 통하여 사회인구학적인 자료, 임상적 변인, 그리고 신장과 체중에 관한 정보를 수집하였다. 입원 시와 퇴원 시 혹은 퇴원 전 1주일 이내 측정된 키와 체중을 기준으로 신체질량지수(body mass index, 이하 BMI)를 계산하였다. 한국인의 주 에너지원이 탄수화물임을 감안하여 과체중(overweight)과 비만(obesity)의 기준<sup>19</sup>을 각각  $23 \leq \text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) < 25$ , 그리고  $\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) \geq 25$ 로 정의하여 대상군의 입원 및 퇴원 시 각각의 해당 비율을 조사하였다. 또, 퇴원 시 BMI를 기준으로 과체중을 포함한 비만군(overweight-obesity group, 이하 비만군)과 정상 체중군(normal group)으로 나누어 임상 변인에 따른 두 군의 차이를 비교 분석하였고, 변수의 특성에 따라 독립표본 t 검정(independent t-test), 카이제곱 검정(chi-square test), 혹은 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다. 통계적 유의수준은 0.05로 설정하였다.

## 결 과

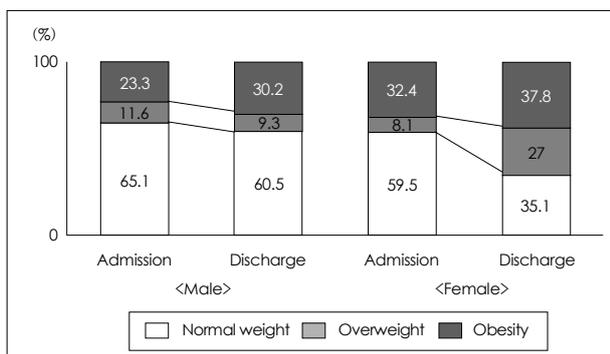
### 대상군의 특징

연구 기간 동안 양극성 조증으로 입원치료를 받은 162

명의 환자에 대한 의무기록을 조사하여 앞서 언급한 연구의 선정기준과 배제기준에 따라 80명의 대상자들을 최종적으로 선정하였다. 대상군은 남자 43명(53.8%), 여자 37명(46.2%)이었으며, 평균 연령은 39.0±11.0세, 평균 재원 기간은 41.8±12.0일이었다.

대상군의 입원 시 평균 BMI는 23.1±2.8 kg/m<sup>2</sup>이었고, 과체중 8명(10.0%), 비만 22명(27.5%)으로 성별에 따른 차이는 없었다( $\chi^2=0.840$ ,  $df=2$ ,  $p=0.657$ ). 퇴원 시 평균 BMI는 23.8±2.8 kg/m<sup>2</sup>이었고, 과체중 14명(17.5%), 비만 27명(33.8%)명이었다. 남자의 경우 과체중 및 비만에 속하는 환자가 입원 시 각각 5명(11.6%), 10명(23.3%)에서 퇴원 시 4명(9.3%), 13명(30.2%)이었고, 여성의 경우는 입원 시 각각 3명(8.1%), 12명(32.4%)에서 퇴원 시 10명(27.0%), 14명(37.8%)으로 조사되었다(Figure 1).

입원 시 정상 체중 범위에 속했던 12명이 포함되어 있었으며, 이 중 남자는 3명(25.0%), 여자는 9명(75.0%)이었다.



**Figure 1.** Sex difference in prevalence of overweight and obesity at admission and discharge in inpatients with bipolar mania.

## 비만군과 정상 체중군의 집단 간 변인 비교

퇴원 시 BMI를 기준으로 비만군( $n=41$ )과 정상 체중군( $n=39$ )으로 나누어 두 군을 비교한 결과에서, 비만군의 경우 여성 환자가 더 많았고( $\chi^2=5.107$ ,  $df=1$ ,  $p=0.024$ ) (Table 1), 과거 경험한 삽화의 수( $t=-2.125$ ,  $df=78$ ,  $p=0.037$ )와 우울 삽화의 수( $t=-2.656$ ,  $df=78$ ,  $p=0.010$ )가 더 많은 것으로 조사되었다. 또한, 당시 복용 중인 약물 비교에 있어서 두 군은 통계적으로 유의한 차이를 보였는데( $\chi^2=6.608$ ,  $df=2$ ,  $p=0.037$ ), 비만군의 경우 비정형 항정신병 약물과 한 가지 이상의 기분 조절제 병합 치료의 비율이 높았다(Table 2).

## 고 찰

본 연구는 일 대학병원에서 입원 치료를 받은 양극성 조증 환자를 대상으로 비만의 유병률을 조사한 단면 연구(cross-sectional study)이다. 그 결과 전체 대상군 중에서 퇴원 시 비만의 유병률은 33.8%이었으며, 특히 여성 환자의 경우에는 비만(37.8%)과 과체중(27.0%)인 경우가 대상군의 64.8%로 조사되어 비슷한 연령대의 일반 인구를 대상으로 한 국내 연구 결과가 20% 전후인 것과 비교하면 이는 매우 높은 수치이다.<sup>20</sup> 이에 관한 이전 연구 결과들을 살펴보면, 먼저 Elmslie 등<sup>21</sup>은 445명의 지역 사회 내 대조 집단과 89명의 양극성 장애 외래 환자에서 비만의 유병률을 비교 조사하였다. 그 결과, 여성 양극성 장애 환자는 대조군보다 과체중(44% vs. 25%) 및 비만(20% vs. 13%)의 유병률이 모두 높았고, 남성의 경우 일반 남성에 비해 비만(19% vs. 10%)의 유병률만 높은 것으로 조사되었다. McElroy 등<sup>22</sup>의 연구에 따르면 644명의 양극

**Table 1.** Comparisons of demographic characteristics between overweight-obesity group and normal weight group

Variables	Overweight-obesity group (n=41)	Normal weight group (n=39)	p-value
Sex			0.024
Male	17 (41.5%)	26 (66.7%)	
Female	24 (58.5%)	13 (33.3%)	
Age (year, mean±SD)	39.2±11.0	38.6±12.0	0.789
Economic status			0.238
High	5 (12.2%)	1 (2.6%)	
Middle	31 (75.6%)	34 (87.2%)	
Low	5 (12.2%)	4 (10.3%)	
Education			0.327
Elementary school	2 (4.9%)	0 (0.0%)	
Middle school	5 (12.2%)	9 (23.1%)	
High school	15 (36.6%)	12 (46.2%)	
Above college	19 (46.3%)	18 (46.2%)	

**Table 2.** Comparisons of clinical characteristics between overweight-obesity group and normal weight group

Variables	Overweight-obesity group (n=41)	Normal weight group (n=39)	p-value
BMI at admission*	25.2±20.9	20.9± 1.5	<0.001
Degree of obesity at admission			<0.001
Normal weight	12 (29.3%)	38 (97.4%)	
Overweight and obesity	29 (70.7%)	1 ( 2.6%)	
Number of episodes*			
Total	4.2± 2.1	3.3± 1.7	0.037
Depressive	2.0± 1.1	1.4± 0.9	0.010
Manic	1.6± 1.0	1.6± 0.8	0.475
Hypomanic	0.1± 0.3	0.2± 0.4	0.817
Mixed	0.4± 0.7	0.2± 0.5	0.154
Duration of admission (day)*	41.4±11.5	42.2±11.9	0.778
Duration of illness (year)*	6.2± 4.1	4.7± 3.7	0.087
Previous psychiatric medications	30 (75.6%)	31 (79.5%)	0.507
Number of previous admission*	2.2±2.3	1.5± 2.0	0.132
Medications			0.037
MS only	2 ( 4.9%)	2 ( 5.1%)	
AAP only	1 ( 2.4%)	8 (20.5%)	
MS+AAP	38 (92.7%)	29 (74.4%)	

\* : Values are mean±standard deviation. BMI : body mass index, MS : mood stabilizer, AAP : atypical antipsychotics

성 장애 환자 중에서 과체중이 31%, 비만 21%, 그리고 고도 비만이 5%로 조사되었다. 과체중과 비만은 남성 환자에서 더 많이 관찰되었으나, 고도 비만은 여성 환자가 더 많았다. 또, Fagiolini 등<sup>8</sup>은 양극성 장애 I형으로 진단된 환자 50명을 대상으로 1년간 급성기 및 유지기 치료에 따른 체중 변화를 추적하였다. 연구 시작 전 환자의 36%가 과체중, 그리고 32%가 비만이었으며, 추적 결과 원래 비만이었다는 경우보다 정상 체중 및 과체중이었던 경우에 급성기 치료 후 유의하게 더 많은 체중 증가를 보였다. 급성기 치료동안 이들 환자의 30%에서 BMI가 기저치에 비해 5% 이상 증가하는 소견을 보였고, 치료 유지기 동안에는 환자 중 25%가 그러한 소견을 보였다. 국내 연구로는 Kim 등<sup>23</sup>이 급성기 양극성 장애 입원 환자를 대상으로 4주간의 체중 변화에 대한 관찰 연구를 시행하였는데 그 결과, 대상군에서 비만군이 차지하는 비율이 입원 시 24.6%에서 4주간의 입원 후에 36.3%로 증가하였다.

본 연구 결과에서 남성과 비교하여 여성 양극성 장애 환자가 비만의 위험이 더 높은 것으로 조사되었다. 여성에서 비만의 발생은 임신, 폐경 등 남성과 다른 생애 주기에 따른 호르몬의 변화를 포함한 생물학적 요인 외에도 유전적 소인, 여러 사회 환경적 요인과 관련하여 여러 가설이 있다.<sup>24,25</sup> 그러나, 그 이유에 관한 설명은 현재 명확하지 않고 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또 다른 가능성으로, 여성 환자에서 lithium을 비롯한 기분조절제와 항정신병약물 투여로 인한 체중 증가를 보다 많이 경험

한다는 보고들과 연관 지어 생각해 볼 수도 있겠다.<sup>26-29</sup> 본 연구 결과에서도 입원 시에는 정상 체중이었으나 4주 이상의 약물 치료 후 퇴원할 때 새로이 비만군에 속한 경우 (n=12)의 남녀 비율이 남성 25%(n=3), 여성 75%(n=9)의 분포를 보였다.

약물 치료와 체중 증가 및 비만 발생간의 상관성은 여성 환자에서만뿐만 아니라 전체 양극성 장애 환자에서 매우 중요하게 고려되어야 부분이다. 먼저 지금까지 양극성 장애의 주 치료 전략으로 활용되어 온 기분조절제의 경우 체중 증가와 관련하여 다수의 통제 연구가 시행된 바 있으며, 그 결과 급성기 치료 및 유지기 동안 체중 증가와의 상관성이 제시되었다. Bowen 등<sup>30</sup>이 lithium과 divalproex의 복용에 따른 체중 증가를 알아보고자 1년간 시행한 무작위 통제 연구 결과, lithium 군(13%)과 divalproex 군(21%) 모두 위약군(7%)과 비교하여 기저치에 비해 5% 이상 체중 증가를 보인 환자가 유의하게 많은 것으로 조사되었다. 다음으로 비정형 항정신병 약물의 경우 최근 우수한 치료 효과가 보고되면서 양극성 장애에서 비정형 항정신병 약물의 사용이 늘어나고 있다.<sup>31,32</sup> 그러나 대부분의 비정형 항정신병약물이 체중 증가, 지질 이상, 당뇨 등과 연관된 것으로 알려져 문제가 되고 있다. 이는 환경적 요소, 인슐린 과민성(insulin hyper-sensitivity), 생식샘 스테로이드(gonadal steroid), 콜린성(cholinergic) 및 히스타민성(histaminergic) 효과 등의 복합적인 기전에 따른 것으로 생각된다.<sup>32</sup> 또한 최근에는 유전적 요소와 약물 투여에 따른

체중 증가에 대한 연구들도 활발히 이루어지고 있다. Reynolds 등<sup>33</sup>은 세로토닌 2C 수용체의 유전자 변이가 약물학적 작용에 영향을 미치고 이것이 히스타민성 길항 효과 및 식욕 증가와 관련한다고 보고한 바 있다. 비정형 항정신병약물 중 olanzapine은 양극성 장애 치료에 뛰어난 효과가 보고됨과 동시에 체중 증가 및 대사성 부작용과 관련한 안정성이 문제가 되는 가장 대표적인 항정신병약물이다. 장기 유지 치료에 대한 약물 효과를 비교한 잘 통제된 연구 결과, olanzapine은 lithium, valproate와 비교하여 유의하게 심한 체중 증가가 보고되었다.<sup>34,35</sup>

본 연구 결과에서도 현재 복용중인 약물이 과체중 및 비만의 유병과 관련성을 보였는데, 비만군의 경우 비정형 항정신병 약물과 한 가지 이상의 기분 조절제 병합 치료의 비율이 높았다. 이는 Kim 등<sup>23</sup>이 양극성 장애 입원 환자를 대상으로 관찰 연구를 통해 특정 약물 사용에 따른 체중 변화를 관찰하였을 때 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 사용한 경우가 각 약제의 단독 사용보다 큰 폭의 체중 증가를 보였다는 결과와 비슷한 맥락으로 해석할 수 있다. 또, 본 연구에서 비만군의 경우 정상 체중군에 비해 과거 경험한 삽화의 총 수가 더 많았고 특히 우울 삽화의 경우 유의한 차이를 보였는데, 이 또한 하나의 가능성으로 약물 사용에 따른 체중 변화와 연관 지어 생각해 볼 수 있겠다. 즉 우울 삽화와 비만간의 상관성은 아마도 양극성 우울증(bipolar depression)의 경우 조증 삽화보다 지속 기간이 길고 치료가 어려워 결과적으로 항우울제를 포함한 여러 종류의 약물을 장기간 병합 사용할 가능성이 높아짐에 따른 결과일 수 있다. 앞서 언급했던 Fagiolini 등<sup>8</sup>의 연구에서도 우울 증상과 BMI가 양의 상관을 보였고, 양극성 장애 환자에서 반복되는 우울 삽화와 그에 따른 추가적인 약물 치료가 체중 증가의 위험성을 더욱 높인다는 점이 언급된 바 있다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 먼저 후향적 의무기록 조사 방법을 이용하였으므로, 음식 섭취량, 신체 활동 정도 등은 중요한 변인임에도 불구하고 의무기록에 언급되지 않아 그 여부를 파악할 수 없었다. 또한, 일 대학 병원에 입원한 제한된 대상에서 입원 및 퇴원 시 신체 계측에 기준한 비만 유병률을 조사하였으므로 이는 외래 또는 지역 사회 내 양극성 장애 환자의 경우와 다소 차이가 나는 결과일 수 있다. 특히 본 연구는 단면 연구가 지니는 연구의 제한점을 가진다. 비만의 발생은 다양한 개인적·사회환경적 요인의 영향을 받으므로 그 위험 요인의 구체적인 파악을 위해서는 기저 시점에서의 통제와 시간적 선후 관계를 고려한 분석이 이루어져야 한다. 본 연구는 입원

당시의 비만도를 비롯한 임상적 변인을 통제하지 않고 퇴원 시 두 군의 임상적 특징만을 분석하였고, 특히 기저 시점과의 비교가 이루어지지 않아 입원이라는 특수한 치료 환경, 급성기 치료를 위해 사용된 약물 및 임상 증상의 변화 등 여러 요인의 영향을 고려한 인과적 결과 해석에 있어 제한점을 가진다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구를 통해 양극성 조증 입원 환자에서 비만 및 과체중의 높은 유병률을 확인하고, 여성, 과거 우울 삽화의 수, 그리고 여러 종류의 약물을 병합 처방하는 것이 그 위험 인자가 될 수 있음을 알게 되었다. 또, 향후 진행될 전향적 연구의 가설을 수립하는데 예비 연구로서 의의가 있다고 할 수 있다. 양극성 장애와 비만의 상관성을 밝히기 위해서는 향후 더 많은 대상자들이 포함되고 다양한 인구학적, 약물학적 임상 변인들을 통제 또는 다중 비교하는 연구를 시행하여야 한다. 이를 통해 밝혀진 위험 인자를 검증하고 더 나아가 비만을 치료, 예방할 수 있는 방안을 마련할 수 있도록 하여야 할 것이다.

**중심 단어** : 양극성 조증 · 과체중 · 비만.

## REFERENCES

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
2. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The Worldwide Obesity. *Epidemic Obes Res* 2001;9:228-233.
3. Behn A, Ur E. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:353-360.
4. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Medical progress: obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396-407.
5. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 7):32-37.
6. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-1435.
7. Malhotra S, McElroy SL. Associations between metabolic syndrome and psychiatric disorder. *Prim Psychiatry* 2003;10:37-44.
8. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger A, Buisse DJ, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:528-534.
9. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:486-491.
10. Ramacciotti CE, Paoli RA, Marcacci G, Piccinni A, Burgalassi A, Dell'Osso L, et al. Relationship between bipolar illness and binge-eating disorders. *Psychiatry Res* 2005;135:165-170.
11. Kruger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord* 1996;19:45-52.
12. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl 7):24-30.
13. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107-1115.
14. Taylor V, Macqueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1034-1041.
15. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 11):37-41.
16. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D,

- Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363.
17. Nemeroff CB. Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:532-539.
  18. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Press: 1994.
  19. Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet* 2005;94:1-12.
  20. Kim DM, Ahn CW, Nam SY. Prevalence of obesity in Korea. *Obes Rev* 2005;6:117-121.
  21. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of over weight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:179-184.
  22. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:207-213.
  23. Kim B, Kim SJ, Son JI, Joo YH. Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Disord* 2008;105:45-52.
  24. Shi H, Clegg DJ. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiol Behav* 2009;97:199-204.
  25. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. *Metabolism* 2008;57:838-844.
  26. Stedman T, Welham J. The distribution of adipose tissue in female patients receiving psychotropic drugs. *Br J Psychiatry* 1993;162:249-250.
  27. Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1988;153:214-217.
  28. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:215-220.
  29. Vestergaard P, Poulstrup M, Schou M. Prospective studies in a lithium cohort, 3: tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:434-441.
  30. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-489.
  31. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
  32. Marken PA, Pies RW. Emerging treatments for bipolar disorder: safety and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother* 2006;40:276-285.
  33. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-2087.
  34. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-1290.
  35. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-1271.