



Review Article

비정형 항정신병약제가 비만과 당대사에 미치는 영향

이상아¹, 조석주¹, 문재철²

¹제주대학교 의과대학 제주대학교병원 내과, ²제주한라병원 내분비내과

The Effect of Atypical Anti-psychotic Agents on Obesity and Glucose Metabolism by Sang Ah Lee¹, Suk Ju Cho¹, Jae Cheol Moon² (¹Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Republic of Korea; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cheju Halla General Hospital, Jeju, Republic of Korea)

Abstract Atypical antipsychotics are more effective than typical antipsychotics and have fewer side effects such as tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms; therefore, prescriptions of atypical antipsychotics are increasing. However, recently, it has been reported that atypical antipsychotics have a higher incidence of diabetes, hyperglycemia, and obesity than typical antipsychotics. Atypical antipsychotics induce obesity-inhibiting appetite-related receptors such as serotonin and dopamine. Decreased exercise due to improving psychotic symptoms, and genetic characteristics can also cause weight gain. Hyperglycemia and hypoglycemia were another metabolic problem related to treatment with atypical antipsychotics. The mechanisms of hyperglycemia were mainly related obesity, decreased anorexigenic hormones, and increased insulin resistance in multiple organs. There are also reports that genes related to diabetes have an effect on the incidence of diabetes mellitus treated with atypical antipsychotics. On the other hand, although it is not clear why hypoglycemia occurs, it documented in case reports all over the world. There are more reports of atypical antipsychotics than typical antipsychotics and these are frequently reported in Asians. Further research on the mechanism of hypoglycemia related to atypical antipsychotics is strongly recommended.

Key words: Antipsychotic agents, Glucose, Hyperglycemia, Obesity

서 론

항정신병약제는 양극성 장애, 조현병, 우울증, 그 외 뇌질환 치료를 위해 사용된다.¹⁾ 이들 약제는 세로토닌, 글루타민, 니코틴 등 다양한 수용체에 작용을 하게 되며, 주로는 도파민 수용체에 대한 길항작용을 지니게 된다. 이들 약제는 크게 정형 항정신병약제와 비정형 항정신병약제로 나뉜다(Table 1). 정형 항정신병약제로는

chlorpromazine과 haloperidol이 대표적이며, haloperidol이 비정형 항정신병약제 도입 이전까지 가장 많이 사용된 약제이다. 1958년 스위스에서 만들어진 clozapine이 바로 비정형 항정신병약제의 시초이며, 주로 도파민 수용체길항제로 작용하며, askga 연구를 통해 항정신병 효과는 있고, 파킨슨 증후군이나 지연성 운동장애와 같은 추체외로 부작용이 초래되지 않아 무과립구증이란 부작용에도 불구하고 널리 사용되었다.^{2,3)} 그 뿐만이 아니라 비정형 항정신병약제는 도파민 수용체 뿐만 아니라 세로토닌 수용체에 길항제로 작용하며, 기존의 정형 항정신병약제의 대표격인 haloperidol에 비해 망상이나 환청과 같은 양성 증상 뿐만 아니라 음성 증상에도 개선 효과를 보였다.⁴⁾ 그리고 조현병 경과 중 발

Received: August 4, 2021; Revised: October 29, 2021; Accepted: December 5, 2021
✉ Correspondence to : Jae Cheol Moon
Department of Endocrinology and Metabolism, Cheju Halla General Hospital, 65 Doryeong-ro, Jeju 63127, Republic of Korea
Tel: 82-64-740-5000, Fax: 82-64-743-3110
E-mail: 0isitteru0@gmail.com

본 론

생하는 우울 증상 등에도 효과가 있고 전전두엽 도파민 활성을 증가시킴으로써 다양한 인지기능 호전 가능성도 보여주었다.⁵⁾ 따라서 부작용의 감소로 약물 순응도가 호전되고, 음성 증상, 우울 증상 및 인지 기능 호전과 같은 추가적 효과들이 있었기 때문에 비정형 항정신병약제의 처방 빈도가 급속도로 증가하게 되었다.

최근 초고령사회로 진입하면서 치매, 당뇨, 뇌혈관 질환 및 기타 다른 만성 질환들이 증가하고 있다. 항정신병약제의 사용도 단순히 조현병이나 양극성 장애, 심한 우울증뿐만 아니라 다양한 질환에 효과가 있음이 입증되면서,⁶⁻⁸⁾ 처방 빈도수가 급격하게 증가하고 있다. 일부 연구에서는 조현병 환자에서의 약물 남용을 줄일 수 있다는 보고가 있었고,⁹⁾ 일부 약제 유발 정신증을 보이는 파킨슨씨병에서도 유의한 증상 호전을 보였다.⁷⁾ 치매에서도 행동이상, 공격성, 정신병 등 증상이 있을 때와¹⁰⁾ 섬망 등에도¹¹⁾ 비정형 항정신병약제 사용이 증상을 유의하게 감소시키는 결과를 보여주었다. 정신지체나 자폐증에서도 정신 질환이 동반되거나 행동이상을 보이는 경우, 범불안장애 환자에서도 효과가 있음을 보이기도 하였다.¹²⁾ 따라서 다양한 정신 및 행동 장애 환자에서 사용되면서 특히 노인 인구에서 비정형 항정신병약제의 사용빈도가 증가되었다.

비정형 항정신병약제는 정신 질환에 대한 효과와 더불어 추체외로 관련 증상에 대한 위험도가 낮아 많이 사용하고 있지만, 다른 부작용 문제를 가지고 있다. 주로는 대사 이상으로 체중 증가, 고지혈증, 당뇨 등이 문제로 제기되고 있다.¹³⁾ 그렇다면 이런 대사 관련 문제들이 약제를 복용하고 있는 환자들의 기대 수명을 줄일 수 있다는 가능성이 제기될 수 있겠다. 따라서 비정형 항정신병약제 사용에 따른 비만과 혈당에 미치는 영향에 대해 고찰해 보기로 하였다.

1. 비정형 항정신병약제의 비만에 미치는 영향

비정형 항정신병약제 사용으로 인한 체중 증가는 주로 12주 이내에 체질량 지수(body mass index, BMI)가 증가되고 주로 risperidone이 가장 대표적인 약제이고, 그 외에도 다양한 약제들이 체중 증가에 위험도를 가진 약제이다.¹⁴⁾ 각 약물마다 체중 증가에 대한 위험도의 차이를 분류해 볼 수 있는데, clozapine, olanzapine은 체중 증가의 위험도가 높고, iloperidone, paliperidone, quetiapine, risperidone은 중간위험도이며, ziprasidone, asenapine, aripiprazole, amisulpride는 저위험군으로 분류하고 있다.¹⁵⁾ 반면 12주 이후가 그 이전보다 3배 이상 체중이 증가된다는 보고도 있다.¹⁶⁾ 다른 연구에서는 젊은 환자에서 olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine을 정상 체중 또는 과체중 환자에서 사용하였는데, 치료 12주 후 10-36%가 과체중 내지 비만까지 체중이 증가한다는 보고도 있었다.¹⁷⁾ 다른 연구에서 조현병 급성/유지 치료를 받는 환자의 16-75%에서 체중 증가의 문제가 있다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 이런 체중 증가의 문제는 약물 순응도를 떨어뜨리는 이유가 되기 때문에 비정형 항정신병약제를 복용하는 데 있어서 약제 변경 사유가 되기도 한다.

비정형 항정신병약제가 비만을 일으키는 기전에 대해서는 항정신병약제가 음식을 많이 먹게 하고 행동을 줄임으로써 비만을 유발한다고 설명을 하고 있다.¹⁹⁾ 그러나 같은 약제도 어떤 환자는 체중이 많이 증가하고 다른 환자는 체중이 빠지는 경우도 있어서, 이는 환자의 약제, 용량, 부작용 유무, 같이 복용하는 약제, 이전에 항정신병약제 사용 유무, 식사 종류, 활동 정도, 비만도, 치료받는 환경, 환자의 신체적, 유전적 특징, 장내세균 등 다양한 요인들이 작용하는 것으로 설명하기도 하였다.¹⁹⁻²²⁾

항정신병약제는 잘 알려진 바와 같이 매우 다양한 수용체에 작용을 한다. 따라서 이들 수용체에 항정신병약제의 작용으로 비만 유발 기전을 설명하기도 한다. 예를 들어 비정형 항정신병약제의 경우 세로토닌 2c 수용체(5-HT2cR) 길항제 역할을 하는데, 그와 더불어 그렐린 수용체 type 1a (GHSR1a) 활성화가 비만을 유발시킨다는 보고가 있었다.²³⁾ 5-HT2cR은 아주 대표적인 비만 치료제의 타겟이다. 5-HT2cR를 자극하면 POMC를 자극하게 되고, 이것이 식욕을 저하시키기 때문이다. 하지만 대부분의 비정형 항정신병약제는 5-HT2cR을 억제하며, clozapine, olanzapine, asenapine이 강하게 억제하고, ziprasidone, lurasidone, risperidone은 중간 정도로 억제하고, quetiapine, aripiprazole은 그 효과가 다른 약제에 비해

Table 1. Classification and types of antipsychotics

1st generation antipsychotics	2nd generation antipsychotics	
Chlorpromazine	Clozapine	Paliperidone
Haloperidol	Olanzapine	Iloperidone
Trifluoperazine	Quetiapine	Zotepine
Molindone	Asenapine	Cariprazine
Perphenazine	Ziprasidone	Bexipiprazole
	Lurasidone	Sertindole
	Amisulpride	
	Risperidone	
	Apiprazole	

더 적고, amisulpride는 억제 효과가 미미한 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 그리고 그렐린은 대표적인 식욕촉진 호르몬이다. 그렐린은 5-HT2cR이 억제하기 때문에 5-HT2cR을 비정형 항정신병약제가 억제하면 그렐린이 활성화되어 식욕을 증가시켜 비만을 초래한다는 것이다.²³⁾ 또 다른 기전으로는, risperidone의 비만 유발 기전으로는 5-HT2cR을 억제하고, neuropeptide Y (NPY) 섭식 관련 회로를 자극하여 이것이 비만을 유발한다고 보고하기도 하였다.²⁵⁾ 이번에 새로 발표된 risperidone과 olanzapine에 대한 비만기전은 약제를 복용하면 시상하부에 멜라노코르틴 수용체 (melanocortin 4 receptor, MC4R)가 감소하는 특징을 보였다. MC4R은 이것이 결핍될 때 비만이 되는 것으로 알려져 있고, 따라서 비정형 항정신병약제 사용으로 인한 MC4R의 감소는 에너지 소모를 줄이고, 음식 섭취를 증가시켜 비만을 유발한다는 것이다.²⁶⁾ 그리고 비정형 항정신병약제는 도파민 수용체(D2 receptor)를 억제하는데, D2 receptor 활성이 식욕을 억제하는 것을 막음으로써 식욕 증가를 유발하여 비만을 유발시키기도 한다.²⁷⁾ 따라서 기존에 로카세린(locaserin)과 같은 5-HT2cR을 억제하는 비만 치료제 라든지, MC4R 작용제와 같은 새로운 비만 치료제 등이 비정형 항정신병약제에 의한 비만 치료 효과를 보일 수 있겠다.

결론적으로 비정형 항정신병약제가 다양한 기전으로 비만을 유발할 수 있는데, 주로 세로토닌 수용체(5-HT2cR), 도파민 수용체(D2), MC4R에 직접 또는 간접적으로 영향을 미치기 때문에 비만이 유발되는 것으로 설명할 수 있다. 하지만 이런 기전 이외에도 비

만이 유발되는 과정에서 다양한 주변 환경이 영향을 미치기 때문에 연구마다 다양한 결과를 보였다고 설명할 수 있겠고, 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

비정형 항정신병약제가 고혈당 또는 당뇨 발생에 미치는 영향

비정형 항정신병약제가 주된 치료인 조현병에서 당뇨병 유병률이 높은 것은 잘 알려져 있으며 일반인에 비해 당뇨병의 위험도가 2-4배 정도 높은 것으로 되어있다.²⁸⁾ 그리고 비정형 항정신병약제 중 일부가 혈당을 올리는 것으로 여러 논문에서 알려졌다.²⁹⁻³³⁾ Clozapine, risperidone, olanzapine, paliperidone, asenapine 등이 당뇨병 유발에 정도의 차이는 있으나 관련이 있는 약제로 보고 되었다.³⁴⁾ 일부 연구에서는 체중 증가와 더불어 대사증후군 발생이 비정형 항정신병약제를 복용 후 40%가 넘는 환자에서 관찰되었다는 보고도 있다.²⁸⁾ 혈당과 관련된 보고는 이전에 당뇨병 유무와 관계없이 발생할 수 있는 비정형 항정신병약제의 부작용으로 종종 임상 연구에서 관찰된다고 보고하고 있다.^{30-32,35-38)} 특히 clozapine, olanzapine은 당뇨병에 대한 위험도를 1.3-1.4배 올리는 것으로 보고하였고, 반면 quetiapine, risperidone에서는 위험도가 낮다고 설명 하였다.³⁹⁻⁴²⁾ 다른 연구에서는 amisulpride olanzapine ziprasidone으로 치료한 군에서 혈당 상승이 유의하게 관찰되기도 하였다.⁴³⁾ 한 무작위 배정 연구에 따르면 약제를 복용한지 14주 내에 14%에서 공복혈당이 125를 넘는 고혈당을 경험하고 있으며, 주로 clozapine, olanzapine,

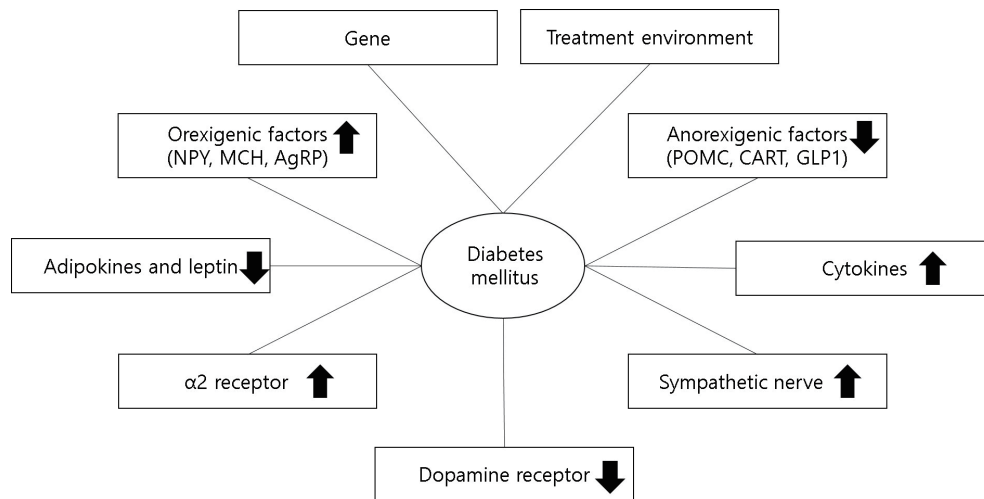


Figure 1. The mechanisms by which atypical antipsychotics induced diabetes are very diverse. The mechanisms are 1) genetics, 2) environment of treatment, 3) decreased anorexic factors, 4) increased cytokines, 5) sympathetic nerve system stimulation, 6) dopamine receptor suppression, 7) alpha 2 receptor stimulation, 8) decreased adipokines and leptin hormone, and 9) increased orexigenic factors. NPY: neuropeptide Y, MCH: mean corpuscular hemoglobin, AgRP: agouti-related protein, POMC: pro-opiomelanocortin, CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript, GLP1: glucagon like peptide-1.

resperidone에서 발생한다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 당뇨병의 발생은 높은 BMI, 유색 인종에서 높아진다고 보고한 연구도 있었다.^{33,45)} 중환자실처럼 특수한 환경에 입원한 환자에서 여러 가지 이유로 비정형 항정신병약제를 사용하는 경우 다른 여러 혈당을 올리는 인자와는 독립적으로 혈당 상승이 관찰된다는 보고도 있었다.⁴⁶⁾

혈당을 올리는 기전에 대해서는 많은 보고들이 있으며(Fig. 1), 식욕을 촉진시키는 NPY, MCH, AgRP를 증가시키고, POMC, CART, GLP-1과 같은 식욕감소를 유발하는 호르몬은 감소시킴으로써 식욕이 증가하여 음식을 많이 섭취하게 만든다고 설명하였다.²⁹⁾ 또한, 간에서 포도당신생을 증가시키고, 지방세포에서 아디포카인이나 렙틴과 같은 대사에 좋은 영향을 미치는 물질은 감소시키고, TNF와 같은 사이토카인을 증가시켜 인슐린 저항성을 증가시켜 혈당을 높인다고 설명하고 있다.²⁹⁾

다른 기전으로는 다양한 비정형 항정신병약제들이 $\alpha 2$ 수용체에 작용을 하는데, 이 $\alpha 2$ 가 췌장, 근육, 지방세포 등 신체 다양한 곳에 분포되어 있다.⁴⁷⁾ 이들은 췌장에서 인슐린 분비를 감소시키고, 글루카곤 분비를 증가시킨다. 이런 효과들이 교감신경 항진물질 분비 증가와 합해져서 혈당을 높이는 하나의 기전으로 설명하고 있다. 또한, 췌장에는 도파민 수용체도 있어서 비정형 항정신병약제 사용 시 인슐린 분비가 억제되어 혈당이 오른다고 설명하기도 한다.⁴⁸⁾ 비정형 항정신병약제 투여 시 간세포에서 글루코겐 형성을 촉진하는 alpha-methyl-5HT를 억제된다는 연구와 세포 내 미토콘드리아 기능이상을 유발한다는 연구가 있었다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 기전을 요약해보면 비정형 항정신병약제는 다양한 기관에서 인슐린 저항성을 증가시키고 인슐린 분비를 감소시키며, 글루카곤 분비를 증가시켜 혈당을 증가시키는 것으로 설명할 수 있겠다.

다른 의견으로는 유전적인 부분으로 설명하기도 한다. 당뇨병과 조현병에 관련된 유전자로는 PIK31 (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha), AKT (activator of protein kinase B), PRKCA (calcium-dependent mediators such as protein kinase C alpha), PRKAC (protein kinase DNA-activated catalytic subunit), PTPN11 (non-receptor type 11 protein tyrosine phosphatase), PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type D), LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein) 등이 있다.⁵²⁻⁵⁴⁾ 이뿐만 아니라 TBC1D1, Rab-GTPase 등 포도당 수용체 관련 유전자들이 연관성이 있을 수 있음을 설명하기도 하였다.^{55,56)} GIPR (beta cell glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor)이 GIP와 결합하여 인슐린 분비를 조절하는 수용체와 관련된 유전자 및 다양한 유전자 문제들이 비정형 항정신병약제

약제 사용과 관련된 고혈당의 원인 중 하나로 설명하고 있다.⁵⁷⁾

비정형 항정신병약제가 급성 고혈당증에 미치는 영향

당뇨 환자에서 급성으로 혈당이 올라가는 중요한 상황은 당뇨병성 케톤산증과 고삼투성 고혈당 증후군이 있다. 비정형 항정신병 약제가 이런 급성 고혈당증을 유발하기도 하는데, 먼저 당뇨병성 케톤산증을 살펴보겠다. 2013년 Guenette 등⁵⁸⁾의 보고에 따르면, 69개 케이스를 정리하였고 평균 36.9세 68%가 남자이며 이들은 체중 증가나 감소가 없는 경우가 1/3 정도 되며, 사망률이 7.25% 정도 되었다. 당뇨병성 케톤산증의 발생률은 clozapine 2.2%, olanzapine 0.8%, risperidone 0.2% 정도로 보고된다.⁵⁹⁾ Quetiapine 사용 시 급성 발생하는 경우는 사망률이 50%를 넘는 것으로 보고되어, 이는 교과서적 사망률이 5-10% 정도인 것을 감안하면 매우 높아 보인다.⁵⁹⁾ 다만 그 당뇨병성 케톤산증 발병 환자가 21명으로 매우 제한적 환자에서 분석한 것이어서 일반화하기는 어렵다고 생각된다. 고삼투성 고혈당 증후군은 당뇨병성 케톤산증보다 매우 적어 일부 케이스로 보고되고 있다.

비정형 항정신병약제가 저혈당에 미치는 영향

비정형 항정신병 약제와 관련된 대사 문제로는 고혈당, 비만, 고지혈증, 대사성 증후군 문제 유발에 초점이 맞춰져 있다. 하지만 비정형 항정신병 약제는 아주 드물게 심각한 저혈당을 유발하며, 몇 개의 사례 보고를 정리해 보면 47세 조현병 환자는 haloperidol, levomepromazine, flunitrazepam, biperiden으로 3년 정도 항정신병 치료를 하다가 올란자핀(olanzapine) 10 mg을 추가 4일 뒤 혈당이 44 mg/dL까지 저하되었고, 인슐린 분비가 관찰되었으며 올란자핀 중단 후 다시 87 mg/dL까지 혈당이 정상화 되었다.⁶⁰⁾ 그 외에도 인슐린 분비 자극과 함께 저혈당을 보였던 비정형 항정신병약제로는 paliperidone과 quetiapine이 있었다.^{61,62)} 본 저자도 quetiapine이 당뇨나 기저 질환이 없는 환자에서 혈관성 치매에 의한 행동 조절 장애 치료를 위해 용량을 조절하던 중 극심한 저혈당이 발생한 환자를 보고하였으며, 이는 일반적 저혈당 치료인 포도당 공급이나 스테로이드 사용으로 정상혈당으로 호전되지 않았던 아주 극심한 저혈당 케이스였다. 이 환자 역시 인슐린 분비과잉이 관찰되었다.⁶³⁾ Risperidone⁶⁴⁾과 aripiprazole⁶⁵⁾도 저혈당 유발과 관련이 있으며, 기전은 인슐린 분비 증가로 동일하다. 대부분 약제를 중단된 뒤 호전을 보였으며 blonanserin으로 바꾼 경우 저혈당이 없어졌다는 보고도 있었다.

저혈당은 비정형 항정신병약제 뿐만 아니라 정형 항정신병약제에서도 발생하며 주로 할로페리돌과 관련된 보고들이 몇 개 있었

다. 2006년 Walter 등에 의하면 광선 치료를 받던 환자에서 초조(agitation) 증상을 줄이기 위해 할로페리돌을 사용하였고, 사용 한지 18시간 후 혈당이 37까지 떨어지고, 이 역시 인슐린 증가와 관련이 있으며 약제를 끊어야 정상 혈당으로 돌아오는 특징을 보였다.⁶⁶⁾

항정신병약제가 저혈당을 일으키는 기전으로는 5HT_{2B} 수용체에 작용하여 췌장의 베타 세포 증가를 유발한다는 보고가 있고,⁶⁷⁾ 다른 기전으로는 아드레날린 수용체 길항작용으로 인슐린 분비를 증가시키고 혈중 포도당 농도를 감소시킨다고 설명하였다.^{47,68)} 그리고 비정형 항정신병약제에 의한 저혈당은 비교적 아시아인에서 보고가 많아 인종적, 유전적 요인 등 다른 여러 요인들이 작용할 가능성이 있겠다. 이 부분은 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

비정형 항정신병약제가 대사에 미치는 영향은 비만과 고혈당을 유발하고 그 이유는 약제 자체 기전이 매우 다양한 수용체에 영향을 주기 때문에 그 영향으로 식욕증가와 비만이 설명되며, 그 외에도 치료 환경이나 유전적 요인 및 약제 시작 전 신체 상태 등도 중요한 결정인자로 생각된다. 따라서 비정형 항정신병약제를 사용할 때 환자의 사전 건강 상태를 살펴, 비만이나 당뇨병 발생에 대한 고위험군은 아닌지 살펴야 하겠다. 그리고 당뇨병과 과체중을 가지고 있다면 약제를 조금 더 선택적으로 사용할 필요가 있겠고, 또한 약제 사용에 따른 체중 증가나 당뇨병 진행 등을 미리 예측하고 예방하기 위한 치료 후 계획도 같이 세울 필요가 있겠다. 환자들에게 식사 관리나 규칙적 운동을 교육하고, 주기적인 체중, 혈당 검사가 도움이 되겠고 만약 뚜렷하게 혈당 상승이나 체중 증가가 관찰된다면 약제를 교체해 보는 것도 당뇨병 발생을 예방할 수 있는 방법이 될 수 있겠다. 마지막으로 비정형 항정신병약제 사용으로 인한 저혈당도 관찰되므로 비정형 항정신병약제를 변경하거나 증량하는 도중에 저혈당이 발생하는 경우는 꼭 약제 가능성을 생각하고 약제 변경을 고려해야 하겠다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the 2021 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

REFERENCES

1. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-17.
2. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18:39-60.
3. Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:22-3.
4. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56:1-10.
5. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, McMeniman M, Schooler NR, Marder SR, et al. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:420-4.
6. Cohen SA. Successful clozapine rechallenge following prior intolerance to clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994;55:498-9.
7. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
8. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
9. Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 2000;26:105-18.
10. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:109-23.
11. Prommer E. Aripiprazole. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:180-5.
12. Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:259-76.
13. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 4:8-13.
14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
15. 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;40:771-81.
16. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-27.

17. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
18. 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.
19. Giskes K, Avendano M, Brug J, Kunst AE. A systematic review of studies on socioeconomic inequalities in dietary intakes associated with weight gain and overweight/obesity conducted among European adults. *Obes Rev* 2010;11:413-29.
20. Chen A, Park TY, Li KJ, DeLisi LE. Antipsychotics and the microbiota. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:225-30.
21. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210-51.
22. Petrik NG, Kimmel GA. Electron-stimulated reactions in nanoscale water films adsorbed on α -Al₂O₃(0001). *Phys Chem Chem Phys* 2018;20:11634-42.
23. Huang XF, Weston-Green K, Yu Y. Decreased 5-HT_{2c}R and GHS-R1a interaction in antipsychotic drug-induced obesity. *Obes Rev* 2018;19:396-405.
24. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther* 2018;192:20-41.
25. Wan XQ, Zeng F, Huang XF, Yang HQ, Wang L, Shi YC, et al. Risperidone stimulates food intake and induces body weight gain via the hypothalamic arcuate nucleus 5-HT_{2c} receptor-NPY pathway. *CNS Neurosci Ther* 2020;26:558-66.
26. Li L, Yoo ES, Li X, Wyler SC, Chen X, Wan R, et al. The atypical antipsychotic risperidone targets hypothalamic melanocortin 4 receptors to cause weight gain. *J Exp Med* 2021;218:e20202484.
27. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001;24:59-73.
28. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes* 2017;8:390-6.
29. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol* 2019;844:231-40.
30. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243.
31. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:63-73.
32. Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1-11.
33. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scandellari C. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:15-8.
34. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VG, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2014;9:1363-73.
35. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56:164-70.
36. Wirshing DA, Bartzokis G, Pierre JM, Wirshing WC, Sun A, Tishler TA, et al. Tardive dyskinesia and serum iron indices. *Biol Psychiatry* 1998;44:493-8.
37. Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;35:563-5.
38. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:857-63.
39. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176:627-32.
40. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res* 2009;59:1-12.
41. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445.
42. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, et al. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1090-6.
43. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, Pappadopulos E, Karayal ON, Kahn RS. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
44. Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, et al. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry* 2003;160:1699-701.
45. Paris RM, Bedno SA, Krauss MR, Keep LW, Rubertone MV. Weighing in on type 2 diabetes in the military: characteristics of U.S. military personnel at entry who develop type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1894-8.
46. Bishara A, Phan SV, Young HN, Liao TV. Glucose disturbances and atypical antipsychotic use in the intensive care unit. *J Pharm Pract* 2016;29:534-8.
47. Fagerholm V, Haaparanta M, Scheinin M. α ₂-adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*

- 2011;108:365-70.
48. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A, Quick M, De Solis AJ, Wiriyasermkul P, et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry* 2020;25:2070-85.
 49. Tudhope SJ, Wang CC, Petrie JL, Potts L, Malcomson F, Kieswich J, et al. A novel mechanism for regulating hepatic glycogen synthesis involving serotonin and cyclin-dependent kinase-5. *Diabetes* 2012;61:49-60.
 50. Eftekhari A, Azarmi Y, Parvizpur A, Eghbal MA. Involvement of oxidative stress and mitochondrial/lysosomal cross-talk in olanzapine cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *Xenobiotica* 2016;46:369-78.
 51. Eftekhari A, Ahmadian E, Azarmi Y, Parvizpur A, Hamishehkar H, Eghbal MA. In vitro/vivo studies towards mechanisms of risperidone-induced oxidative stress and the protective role of coenzyme Q10 and N-acetylcysteine. *Toxicol Mech Methods* 2016;26:520-8.
 52. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, Shi T. Exploring the pathogenic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Med Genomics* 2013;6 Suppl 1(Suppl 1):S17.
 53. Davoudi M, Vijeepallam K, Azizi H, Mirnajafi-Zadeh J, Semnani S. PKC inhibitor reversed the suppressive effect of orexin-A on IPSCs of locus coeruleus neurons in naloxone-induced morphine withdrawal. *J Neural Transm (Vienna)* 2019;126:1425-35.
 54. Cao H, Chen J, Meyer-Lindenberg A, Schwarz E. A polygenic score for schizophrenia predicts glycemic control. *Transl Psychiatry* 2017;7:1295.
 55. Brandl EJ, Tiwari AK, Lett TA, Shaikh SA, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:183-7.
 56. Szekeres F, Chadt A, Tom RZ, Deshmukh AS, Chibalin AV, Björholm M, et al. The Rab-GTPase-activating protein TBC1D1 regulates skeletal muscle glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E524-33.
 57. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain. *Cells* 2019;8:1336.
 58. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, Teo C, Remington GJ. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226:1-12.
 59. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Louie PM, Borba CP, Fan X, et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;68:533-41.
 60. Nagamine T. Hypoglycemia associated with insulin hypersecretion following the addition of olanzapine to conventional antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:583-5.
 61. Omi T, Riku K, Fukumoto M, Kanai K, Omura Y, Takada H, et al. Paliperidone induced hypoglycemia by increasing insulin secretion. *Case Rep Psychiatry* 2016 Jul 10 [Epub ahead of print]. doi: 10.1155/2016/1805414.
 62. Omi T, Riku K, Fukumoto M, Kanai K, Omura Y, Takada H, et al. Paliperidone induced hypoglycemia by increasing insulin secretion. *Case Rep Psychiatry* 2016;2016:1805414.
 63. Cho SJ, Lee SA. Quetiapine-induced severe hypoglycemia in patient without diabetes mellitus: a case report. *Ann Geriatr Med Res* 2019;23:35-7.
 64. Nagamine T. Severe hypoglycemia associated with risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70:421.
 65. Mondal S, Saha I, Das S, Ganguly A, Ghosh A, Kumar Das A. Oral aripiprazole-induced severe hypoglycemia. *Ther Drug Monit* 2012;34:245-8.
 66. Couto J, Dos Santos LP, Mendes T, López R. Life-threatening hypoglycemia attributable to haloperidol in a patient with schizophrenia. *Braz J Psychiatry* 2019;41:190-1.
 67. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010;16:804-8.
 68. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol* 2009;23:65-73.