

정신분열병 환자의 인슐린저항성 결정인자

¹한림대학교 성심병원 내과학교실, ²연세대학교 의과대학 내과학교실, ³정신과학교실
김철식¹ · 조민호² · 남지선² · 박종숙² · 남윤영³ · 김찬형³ · 안철우² · 김경래²

A determinant of insulin resistance in patients with schizophrenia

Chul Sik Kim, M.D.¹, Min Ho Cho, M.D.², Ji Sun Nam, M.D.², Jong Suk Park, M.D.²,
Yoon Young Nam, M.D.³, Chan Hyung Kim, M.D.³, Chul Woo Ahn, M.D.² and Kyung Rae Kim, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Hallym Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea; ²Departments of Internal Medicine and
³Psychiatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: As compared with the general population, patients with schizophrenia have a higher risk of obesity and glucose metabolism impairment. Moreover, some antipsychotic drugs add to this risk owing to side effects such as weight gain. However, few reports exist regarding the pathophysiology of insulin resistance in drug-naïve or drug-free schizophrenic patients. Therefore, the aim of the present study was to investigate the factors that contribute to insulin resistance in antipsychotic drug-naïve and drug-free schizophrenic patients.

Methods: Nineteen (4 men, 15 women) drug-naïve or drug-free subjects with schizophrenia and nineteen age- and sex-matched controls were recruited for participation in this study. We measured weight, height, waist circumference, biochemical profiles, body fat percentage, and calculated body mass indices (BMI) in all patients. Furthermore, we correlated HOMA-IR, a marker for insulin resistance, with anthropometric measures and clinical characteristics.

Results: There were no significant differences in BMI, waist circumference, or body fat percentage between the two groups. In addition, there were no differences in blood pressure, glucose, HbA1c, insulin, HOMA-IR, total cholesterol, HDL-cholesterol, or LDL-cholesterol; however, triglyceride levels and 24 hr urine free cortisol levels were higher in schizophrenic patients. There was also a significant correlation between HOMA-IR and both age and waist circumference in the control group. Additionally, HOMA-IR was significantly correlated with 24 hr urine free cortisol levels in schizophrenic patients.

Conclusions: The study shows that risk factors for insulin resistance in drug-naïve or drug-free schizophrenic patients do not differ from those of the control group; however, the major determinant of insulin resistance in schizophrenia patients was that of increased cortisol levels. (Korean J Med 75:673-679, 2008)

Key Words: Schizophrenia; Diabetes Mellitus; Insulin Resistance

서 론

최근 여러 역학 연구에서 정신분열병 환자는 일반인에

비해 비만 및 당대사장애의 발생 위험이 2~3배가 높은 것으로 보고되고 있다¹⁻³. 또한 정신분열병 치료를 위해 사용하는 여러 항정신병 약물은 체중증가를 유발할 수 있기 때

• Received: 2008. 4. 13

• Accepted: 2008. 7. 7

• Correspondence to: Chul Woo Ahn, M.D., Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea E-mail: acw@yuhs.ac

문에 이로 인한 인슐린저항성 및 당대사장애의 발생 위험이 더욱 높아지게 된다^{4,6}. 정신분열병 환자가 일반인에 비해 인슐린저항성이 높고 제2형 당뇨병이 많이 발생하는 원인으로서는 유전적인 요인과 활동량 부족, 건강관리 소홀, 항정신병 약물의 부작용 등의 환경적인 요인이 있으나 정확한 발생원인에 대한 이해는 아직 부족한 상황이다⁷.

인슐린저항성은 유전적 요인과 복부비만, 영양과다섭취, 활동부족 등의 환경적 인자에 의해 유발된다⁸⁻¹⁰. 하지만 일반인보다 인슐린저항성이 높은 것으로 알려진 정신분열병 환자에서 인슐린저항성을 유발하는 요인에 대한 연구는 별로 없다. 특히 체중증가를 유발하여 인슐린저항성을 높일 수 있는 항정신병 약물의 영향을 받지 않은 상태에서 정신분열병 환자의 인슐린저항성 유발인자에 대한 연구논문은 더욱 드물다.

따라서 본 연구에서는 항정신병 약물의 영향을 받지 않은 상태의 정신분열병 환자를 대상으로 인슐린저항성 관련 결정인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 3월에서 2006년 2월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과에서 DSM-IV 기준에 의해 정신분열병을 처음 진단받은 환자 또는 이미 정신분열병으로 진단받고 추적관리하고 있는 환자 중 최소한 6주 이상 항정신병약물을 투여 받지 않은 환자 19명과 이들과 성별, 나이를 맞춘 같은 수의 정상 대조군을 선정하였다. 이미 당뇨병을 진단받았거나 직계가족 중에 당뇨병의 가족력이 있는 경우, 한약, 호르몬 대체 요법 등의 약물을 복용하거나, 신장 또는 간기능 이상이 있는 경우, 폐경 상태인 경우, 흡연을 하고 있는 경우, 지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 내과적 질환을 진단받은 기왕력이 있는 사람, 심혈관 질환이 있는 사람, 기타 임상적으로 명백한 증상이 있는 질환을 진단받은 기왕력이 있는 사람, 심혈관계 약물, 항지질약물 등을 지속적으로 복용하고 있는 사람은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

환자가 처음 내원 시 병력청취를 통해 과거력, 가족력, 흡연력 및 복용하고 있는 약제를 조사하였다. 처음 내원 시 신체 검진을 실시하여 키, 몸무게, 허리둘레를 측정하고 체질량지수(body mass index, BMI)를 산출하였다. 혈압은 5분 이

상 안정을 취한 후의 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다.

1) 생화학적 지표 측정

혈액은 12시간 금식 후 공복상태에서 채혈하여 즉시 원심분리 후 혈청을 분리하여 영하 70도에 보관하였다. 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤은 자동분석기(Hitachi 747, Nakashi, Japan)를 이용하여 측정하고, LDL-콜레스테롤은 Friedewald formula, 즉 [총 콜레스테롤 - (중성지방/5 + HDL-콜레스테롤)] 식으로 계산하였다¹¹. 또한 공복 시 혈청 인슐린과 C-peptide (ECIA, DPC, Immulite 2000, LA, US) 및 당화혈색소 (Bio-Rad, Variant II, CA, USA) 농도를 측정하였다. 24시간 소변 유리 코티졸은 radioimmunoassay (DPC, LA, US) 방법으로 측정했다.

2) 인슐린 저항성 측정

인슐린 저항성의 지표로는 homeostasis model assessment index for insulin resistance (HOMA-IR)를 사용하였으며 공식은 다음과 같다¹².

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$$

3) 체성분 측정

체질량지수는 체중(kg) / 신장(m²)으로 산출하였다. 체지방률은 임피던스(impedance)의 원리를 이용한 체지방측정기(Inbody 4.0 Biospace, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

4) 통계적 분석 방법

정신분열병 환자와 정상인 간의 연령, 성별, 체중, 신장, 체질량지수, 체지방률, 허리둘레 및 수축기 및 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 당화혈색소, 혈당, 인슐린, C-peptide, HOMA-IR은 Mann-Whitney test를 이용하여 검증하였다. 인슐린저항성지표(HOMA-IR)와 신체계측, 임상적 특성의 연관성을 알아보기 위해 Spearman 상관분석 및 단계선택법을 이용한 다변량 선형회귀분석을 시행하였다. 통계분석은 SPSS program for Windows version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, *p* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

본 연구에서 참여한 환자 중 처음 정신분열병을 진단받

Table 1. Differences in clinical and biochemical characteristics between patients with schizophrenia and normal controls

	Schizophrenia (n=19)	Control (n=19)	<i>p</i>
Age (year)	33.6 ±11.9	36.7 ±12.6	0.274
Sex (M:F)	4:15	4:15	1.000
Weight (kg)	58.0 ±11.2	61.8 ±5.6	0.198
Height (cm)	160.4 ±5.7	160.8 ±6.9	0.957
Body mass index (kg/m ²)	22.6 ±4.5	23.8 ±1.8	0.309
Waist circumference (cm)	81.5 ±5.7	83.3 ±6.3	0.398
Body fat percentage (%)	30.9 ±4.2	31.543 ±4.767	0.680
Systolic blood pressure (mmHg)	117.3 ±10.2	121.1 ±10.5	0.368
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.4±7.1	74.6 ±7.7	0.809
Fasting glucose (mg/dL)	88.1±5.4	88.5 ±7.4	0.847
Postprandial 2hr glucose (mg/dL)	107.3 ±30.1	116.4 ±23.4	0.140
HbA1c (%)	5.6 ±0.6	5.5 ±0.4	0.957
Total cholesterol (mg/dL)	168.3 ±29.9	181.6 ±40.9	0.316
Triglyceride (mg/dL)	104.3 ±35.9	76.9±34.0	0.015
HDL-cholesterol (mg/dL)	54.9±14.7	57.7 ±15.7	0.704
LDL-cholesterol (mg/dL)	92.6 ±24.1	108.5±37.4	0.213
Fasting insulin (μU/mL)	10.1 ±9.4	7.9 ±3.1	0.374
C-peptide (ng/mL)	2.2 ±0.9	1.9 ±0.5	0.421
HOMA-IR	2.2 ±1.9	1.7±0.8	0.454
24 hr urine free cortisol (μg)	34.4±7.8	25.2±5.2	0.003

Data are presented as the mean±SD. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

은 환자는 13명이었고, 이미 정신분열병으로 진단받고 추적관리하고 있는 환자 중 최소한 6주 이상 항정신병 약물을 투여 받지 않은 상태의 환자는 6명이었다.

1. 양 군 간의 신체 계측치 및 임상적, 생화학적 특성의 차이

정신분열병 환자군의 평균 나이는 33.6±11.9세로 대조군 36.7±12.6세와 통계적인 차이가 없었다. 정신분열병 환자의 평균 체중, 신장, 체질량지수 및 허리둘레는 각각 58.0±11.2 kg, 160.4±5.7 cm, 22.6±4.5 kg/m², 81.5±5.7 cm로 정상 대조군(61.8±5.6 kg, 160.8±6.9 cm, 23.8 kg/m², 83.3±6.3 cm)과 차이가 관찰되지 않았다. 정신분열병 환자군에서 중성지방과 24시간 소변 유리 코티졸이 높았지만 양 군 간에 혈압, 혈당, 당화혈색소, 인슐린, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 값의 차이는 없었다. 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR 값은 정신분열병 환자에서 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다(표 1).

2. 정신분열병 환자군에서 인슐린저항성 지표(HOMA-IR)와 임상적, 생화학적 지표 및 체지방분포와의 상관관계

정신분열병 환자에서 HOMA-IR과 가장 중요한 상관관계를 보이는 인자를 찾기 위한 상관분석 및 회귀분석의 결과, 24시간 소변 유리 코티졸 배출량만이 유일하게 의미있는 양의 상관관계를 보였다($r=0.797$, $p=0.002$; $\beta=0.646$, $p=0.023$, 표 2).

3. 정상 대조군에서 인슐린저항성 지표(HOMA-IR)와 임상적, 생화학적 지표 및 체지방분포와의 상관관계

정상 대조군에서는 단변량상관분석상 나이($r=0.685$, $p=0.002$), 허리둘레가($r=0.617$, $p=0.014$) HOMA-IR과 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으나 다변량회귀분석을 시행한 결과 HOMA-IR에 통계적으로 영향을 미치는 인자는 발견되지 않았다(표 3).

Table 2. Relationship between HOMA-IR and other parameters within the schizophrenia group

	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Age (year)	-0.143	0.584	-	-
Sex (M=1)	-0.057	0.829	-	-
Weight (kg)	0.436	0.105	-	-
Height (cm)	-0.020	0.945	-	-
Body mass index (kg/m ²)	0.332	0.226	-	-
Waist circumference (cm)	0.181	0.338	-	-
Body fat percentage (%)	0.083	0.663	-	-
Systolic blood pressure (mmHg)	0.065	0.824	-	-
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.102	0.730	-	-
Fasting glucose (mg/dL)	0.309	0.228	-	-
Postprandial 2hr glucose (mg/dL)	0.482	0.069	-	-
HbA1c (%)	0.262	0.328	-	-
Total cholesterol (mg/dL)	0.353	0.165	-	-
Triglyceride (mg/dL)	0.377	0.135	-	-
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.272	0.292	-	-
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.140	0.593	-	-
Fasting insulin (μ U/mL)	0.990	0.000	-	-
24hr urine free cortisol (μ g)	0.797	0.002	0.646	0.023
C-peptide (ng/mL)	0.703	0.007	-	-

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein

고찰

정신분열병 환자는 비만 및 당대사장애 발생의 위험이 일반인 보다 2~3배가 높고¹⁻³⁾, 조기 사망 위험 또한 2배 가량 높은 것으로 알려져 있다¹³⁾. 또한 정신분열병 치료를 위해 사용하는 여러 약물들은 체중증가를 유발하기 때문에 이로 인한 비만 및 당대사장애의 위험은 더욱 커지게 된다^{4,6)}.

정신분열병 환자에서 비만 및 당대사장애 발생의 위험이 높은 이유는 먼저 유전학적인 측면에서, 정신분열병을 유발할 수 있는 후보유전자의 위치가 제2형 당뇨병 유발 가능 유전자의 위치와 중복된다는 점과^{14, 15)} 임신 중 자궁 내 환경이 불량한 경우 태아의 저체중으로 이어지고 출생 이후 정신분열병과 제2형 당뇨병의 유병률이 함께 증가한다는^{16, 17)} 사실을 들어 정신분열증 환자가 당뇨병 발생에 취약한 것으로 설명된다. 한편 정신분열병 환자는 지방의 섭취가 많으며 상대적으로 섬유소, 과일, 채소의 섭취는 적다^{18, 19)}. 또한 이들에게서 나타나는 음성증상, 신체활동의 감소는 불량한 식이습관과 더불어 비만 및 당대사장애의 위험이 증가하는 요인으로 작용한다²⁰⁻²³⁾.

최근 정신분열병 환자의 치료에서 가장 많이 사용되는

비정형 항정신병 약물들은 이전의 정형 항정신병 약물에 비해 치료효과도 높으며 신경계 부작용의 위험을 낮추는 장점이 있으나 부작용으로 체중증가를 일으킬 수 있다^{4,6)}. 따라서 정신분열병 환자의 비만 및 당대사장애의 정도를 정확하게 알기 위해서는 항정신병 약물을 투여하지 않은 상태 또는 약물의 효과가 거의 없는 상태에서 연구가 진행하여야 한다.

항정신병 약물의 영향을 배제한 상태에서 시행한 본 연구에서는 정신분열병 환자의 혈당, 혈압, 콜레스테롤 및 인슐린저항성(HOMA-IR)은 정상 대조군과 비교했을 때 중성 지방을 제외하고는 유의한 차이가 없었다. 이는 본 연구와 마찬가지로 항정신병 약물의 영향을 배제한 상태에서 연구를 진행한 Ryan 등²⁴⁾의 연구와는 다른 결과이다. Ryan 등이 코카시안을 대상으로 한 이 연구에서 정신분열병을 처음 진단받은 26명의 평균 공복 혈당(95.8±16.9 vs. 88.2±5.4 mg/dL), 인슐린(9.8±3.9 vs. 7.7±3.7 uU/mL) 및 HOMA-IR (2.3±1.0 vs. 1.7±0.7) 값이 정상 대조군보다 높아 이 결과로 항정신병 약물의 영향이 미치지 않은 상태에서도 정신분열병 환자를 당뇨병 발생의 위험군으로 꼽았다. 하지만 이러한 결론을 내리는 데에는 조금 무리가 있을 것으로 생각된다

Table 3. Relationship between HOMA-IR and other parameters within the control group

	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Age (year)	0.685	0.002	0.561	0.180
Sex (M=1)	-0.053	0.830	-	-
Weight (kg)	0.350	0.201	-	-
Height (cm)	-0.307	0.216	-	-
Body mass index (kg/m ²)	0.254	0.361	-	-
Waist circumference (cm)	0.617	0.014	0.016	0.955
Body fat percentage (%)	0.156	0.594	-	-
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.249	0.318	-	-
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.076	0.765	-	-
Fasting glucose (mg/dL)	0.747	0.001	-	-
Postprandial 2hr glucose (mg/dL)	0.275	0.285	-	-
HbA1c (%)	0.256	0.321	-	-
Total cholesterol (mg/dL)	0.223	0.356	-	-
Triglyceride (mg/dL)	0.348	0.144	-	-
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.262	0.279	-	-
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.126	0.609	-	-
Fasting insulin (μ U/mL)	0.979	0.000	-	-
24hr urine free cortisol (μ g)	0.216	0.439	-	-
C-peptide (ng/mL)	0.446	0.084	-	-

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein

다. Ryan 등의 연구에서 정신분열병 환자들의 혈당, 인슐린, HOMA-IR 값이 그들의 연구 대조군에 비해서는 상대적으로는 높아도 보통 인구집단과 비교해서는 그렇지 않을 수 있기 때문이다. 실제로 Ryan 등의 연구에서 나타난 정신분열병 환자군의 공복혈당 95.8 mg/dL는 우리나라 국민 30~35세의 평균 공복혈당수치와 비슷한 수치이며²⁵⁾, HOMA-IR 값 2.3은 실제로 인슐린저항성이 있다고 보기 어려운 수치이기 때문이다²⁶⁻²⁸⁾. 하지만 각 연구는 내분비-대사 상태에 영향을 미칠 수 있는 정신분열병 환자의 세부유형의 차이와 정신분열병의 중증도가 파악이 되지 않았고²⁹⁾, 또한 충분한 연구 대상자를 확보하지 못하였으므로 앞으로도 정신분열병 환자의 인슐린저항성 관련 위험인자에 대한 좀 더 많은 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 정상 대조군에서는 기존에 알려진 위험인자인 나이, 허리둘레 등이 인슐린저항성지표(HOMA-IR)와 연관성이 있었다. 정상 대조군에서 기존의 인슐린저항성의 위험인자로 알려진 체질량지수, 체지방률 등이 HOMA-IR과 통계적인 연관성이 나타나지 않았는데 그 이유는 연구에 참여한 대상자가 건강한 젊은 연령으로 구성이 되었기 때문이거나 또는 연구에 포함된 대상자의 수가 너무 작기

때문일 가능성이 있다. 반면 정신분열증 환자에서는 24시간 소변 유리 코티졸 수치만이 인슐린저항성과 관련이 있는 것으로 나타났는데 이는 기존의 인슐린저항성의 중요한 결정인자로 알려진 복부지방에 의해 인슐린저항성이 결정되기 보다는 정신분열병 환자에서 나타나는 뇌하수체-부신축의 과활동이 인슐린저항성을 야기할 수 있는 요인임을 시사한다^{30, 31)}.

결론적으로 본 연구에 참여한 대상자의 규모가 작았으나 본 연구를 통하여 정신분열병 환자의 인슐린저항성의 위험인자는 정상 대조군과 별 차이가 없었으나 인슐린저항성을 결정하는 주된 위험인자는 정상 대조군과는 달리 정신분열병 환자에서 증가하는 코티졸임을 알아냈다. 하지만 앞으로도 이에 대한 연구는 더 진행이 되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 정신분열병 환자는 일반인에 비해 비만 및 당대사 장애의 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있으며 정신분열병 치료를 위해 사용하는 항정신병 약물은 체중증가를 유발할 수 있기 때문에 그 위험이 더욱 높아지게 된다. 그러나 항정신병 약물의 영향을 받지 않은 상태에서 정신분열

병 환자의 인슐린저항성 유발인자에 대한 연구는 드물다. 따라서 본 연구에서는 항정신병 약물의 영향을 받지 않은 상태의 정신분열병 환자를 대상으로 인슐린저항성에 영향을 미치는 인자를 알아보려고 하였다.

방법: DSM-IV 기준에 의해 정신분열병을 처음 진단받은 환자 또는 이미 진단받고 추적관리하고 있는 환자 중 최소한 6주 이상 항정신병 약물을 투여 받지 않은 환자 19명(남:녀=4:15)과 이들과 성별, 나이를 맞춘 정상 대조군을 19명 선정하여 이들의 체질량지수 및 체지방률을 측정하고 인슐린저항성 관련 위험인자를 비교하였다. 또한 각 군에서 인슐린저항성지표(HOMA-IR)와 신체계측, 임상적 특성의 연관성을 알아보았다.

결과: 양 군 간의 체질량지수, 허리둘레 및 체지방률은 차이는 없었다. 또한 정신분열병 환자군에서 중성지방의 농도가 높았지만 혈압, 혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 값의 차이는 없었다. 정상 대조군에서는 나이($r=0.685$, $p=0.002$), 허리둘레($r=0.617$, $p=0.014$)가 인슐린저항성지표인 HOMA-IR과 관련이 있었지만 정신분열병 환자에서는 24시간 소변 유리코티졸 수치가 연관성이 있었다($r=0.797$, $p=0.002$; $\beta =0.646$, $p=0.023$).

결과: 본 연구를 통하여 항정신병 약물의 영향을 받지 않은 상태에서 정신분열병 환자의 인슐린저항성의 위험인자는 정상 대조군과 별 차이가 없었으나 인슐린저항성을 결정하는 주된 위험인자는 정상 대조군과는 달리 정신분열병 환자에서 증가하는 코티졸임을 알아냈다.

중심 단어: 정신분열병; 당뇨병; 인슐린저항성

REFERENCES

- 1) Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 26:903-912, 2000
- 2) Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 70:19-26, 2002
- 3) Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 48:345-347, 2003
- 4) Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:561-566, 2002
- 5) Sernyak MJ, Gulanski B, Leslie DL, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64:605-608, 2003
- 6) Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 23):5-12, 2001
- 7) Holt RI, Pevelert RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 21:515-523, 2004
- 8) Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 73:691-695, 1991
- 9) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-368, 1992
- 10) Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340:925-929, 1992
- 11) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972
- 12) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
- 13) Simpson JC, Tsuang MT. Mortality among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 22:485-499, 1996
- 14) Mowry BJ, Nancarrow DJ. Molecular genetics of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:66-69, 2001
- 15) van Tilburg J, van Haeften TW, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 38:569-578, 2001
- 16) Jones P. The early origins of schizophrenia. *Br Med Bull* 53:135-155, 1997
- 17) Smith GN, Flynn SW, McCarthy N, Meistrich B, Ehmann TS, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Honer WG. Low birthweight in schizophrenia: prematurity or poor fetal growth? *Schizophr Res* 47:177-184, 2001
- 18) McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak-Singh D, Wiles D, Halliday J, Paterson J. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ* 317:784-785, 1998
- 19) Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29:697-701, 1999
- 20) Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of

- overweight and obesity. J Clin Psychiatry* 62(Suppl 23):13-22, 2001
- 21) Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. *Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet* 344:1398-1402, 1994
- 22) Fiscella K, Campbell TL. *Association of perceived family criticism with health behaviors. J Fam Pract* 48:128-134, 1999
- 23) Tahtinen TM, Vanhala MJ, Oikarinen JA, Keinanen-Kiukaanniemi SM. *Effect of smoking on the prevalence of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors among Finnish men in military service. J Cardiovasc Risk* 5:319-323, 1998
- 24) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. Am J Psychiatry* 160:284-289, 2003
- 25) Ministry of health & welfare, Korea Institute for Health and Social Affairs. *2001 National Health and Nutritional Survey, Health Examination. P 146-152, Ministry of health & welfare, 2002*
- 26) Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Miwa K, Makita T, Nagata I, Nagasaka S, Doi K, Okumura T, Fukuda A, Kishimoto H, Fukuda T, Nakaishi S, Tokuyama K, Nakai Y. *Remnant-like particle cholesterol, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 23:1766-1769, 2000
- 27) Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes* 47:1643-1649, 1998
- 28) Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen M, Tuomi T, Groop LC. *Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study. Diabetes* 49:975-980, 2000
- 29) Ceskova E, Kasparek T, Zourkova A, Prikryl R. *Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. Neuro Endocrinol Lett* 27:433-437, 2006
- 30) Holsboer F. *The endocrinology of mental disease. In: Grossman A, ed. Clinical endocrinology. p. 1096-1116, Blackwell Science, Oxford, 1998*
- 31) Walsh P, Spelman L, Sharifi N, Thakore JH. *Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. Psychoneuroendocrinology* 30:431-437, 2005