ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2020;59(4):325-330
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

정신건강의학과 환자에서의 Liraglutide의 효과 및 안전성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실,¹ 용인정신병원 정신건강의학과²

최영재¹ · 이종선¹ · 박소연² · 강유리² · 주성우¹

Effectiveness and Safety of Liraglutide Treatment in Patients with a Psychiatric Disorder

Young Jae Choi, MD¹, Jungsun Lee, MD, PhD¹, Soyeon Park, MD, PhD²

Yuree Kang, MD², and Sung Woo Joo, MD¹

¹Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center,
Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Medical Foundation Yongin Mental Hospital, Yongin, Korea

Objectives Liraglutide is a glucagon-like-peptide-1 receptor agonist which has been used as an anti-obesity drug. It was reported that patients might develop or worsen suicidal ideas and/or depression during liraglutide treatment, especially when it comes to patients with a psychiatric disorder. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide, especially in terms of the psychiatric adverse effects.

Methods A retrospective chart review study was conducted on psychiatric patients prescribed liraglutide for more than one month from September 2018 to September 2020. Based on their medical records, we investigated the change in the weight and body mass index (BMI) of patients from the baseline to 6 months of receiving liraglutide treatment. Information on the adverse effects was also obtained, including psychiatric adverse effects such as insomnia, anxiety, depression, and suicidal ideation. A mixed linear model was used for assessing the time effect on change in weight and BMI.

Results A total of 24 patients were included in the current study, and the most common psychiatric diagnosis included major depressive disorder (n=13, 54.2%). There was a significant change in weight (F=6.127, p=0.001) and BMI (F=6.749, p<0.001) during the liraglutide treatment. Worsening of depression and anxiety occurred in one patient but improved after the adjustment of psychiatric medications.

Conclusion The current study found that liraglutide treatment in patients with a psychiatric disorder can be a safe and effective intervention for weight reduction.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(4):325-330

KEY WORDS Liraglutide · Obesity · Weight · Effectiveness · Safety.

Received October 15, 2020
Revised November 9, 2020
Accepted November 15, 2020

Address for correspondence

Sung Woo Joo, MD
Department of Psychiatry,
University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-3410
Fax +82-2-485-8381
E-mail jootak01@gmail.com

서론

주요우울장애, 양극성장애, 조현병과 같은 심각한 정신질환이 있는 환자들은 일반인구에 비해 10~17.5년의 기대수명 감소가 있다고 알려져 있다.¹⁾ 높은 자살률이 낮은 기대수명을 일부 설명하지만,²⁾ 대사증후군, 비만 및 과체중과 연관된 심혈관계 질환의 높은 유병률이 기대수명 감소에 훨씬 크게 기여하고 있다.³⁻⁵⁾ 심각한 정신질환을 앓고 있는 환자들의 심혈관계 질환 유병률은 일반인구와 비교할 때 53% 높다고 알

려져 있다.⁶⁾ 이러한 환자들은 유전적 요인, 정신과적 증상으로 인한 건강하지 못한 생활습관, 높은 흡연과 약물 남용의 비율, 정기적인 건강관리 서비스에 대한 낮은 접근성, 약물 부작용과 같은 다양한 요인으로 인해 심혈관계 질환에 대한 취약성을 나타낸다.³⁾

정신질환이 있는 환자들의 비만 유병률은 일반인구에 비해 2~3배 높다고 알려져 있다.⁷⁾ 5~10% 정도의 체중감소만으로 심혈관계 위험을 줄이고 제2형 당뇨병 발병 위험을 감소시키는 등^{5,8)} 건강상의 많은 이점이 있어 체중 감소를 위한 여러

치료가 시도되어 왔다. 비약물적인 치료 방법이 약물치료에 우선되어 시행되어 왔지만 그 효과는 제한적이다. 한 메타분석 결과에 따르면 식습관 및 생활습관 개선이 1년 이상 지속된 6개의 연구 중 2개의 연구에서만 지속적인 체중 감소가 있었고⁹⁾ 환자들 중 일부는 생활습관을 바꿀 수 없었고 개선이 이루어졌음에도 체중이 증가하는 경우도 있었다.¹⁰⁾ 따라서 정신건강의학과 환자의 비만을 치료하기 위해 식습관 및 생활습관 개선 등 비약물적인 방법 이외에 체중 감소를 도울 수 있는 비만 치료제에 대한 관심이 높은 상황이다.¹¹⁾

비만 치료제들은 주로 중추신경계에 작용하는 약물로 식욕 감소에는 효과적이나 불안 및 불면 등의 증상을 발생 또는 악화시킬 여지가 있고¹²⁻¹⁴⁾ 환각, 망상 등 정신병적 증상을 일으킬 수 있어 정신질환이 있는 환자들에게 사용하기 조심스러운 측면이 있다.¹⁵⁾ 대표적으로 최초의 selective central cannabinoid receptor type 1(이하 CB1) antagonist였던 rimonabant는 우울감, 불안, 자살사고 등의 정신과적 부작용에 대한 우려때문에 미국 Food and Drug Administration(이하 FDA)의 승인을 받지 못했고¹⁶⁾ 2009년 유럽 European Medicines Agency(이하 EMA)에 의해 철회되어 이후 비만 치료를 위한 여러 CB1-receptor blocker의 개발이 종료되기도 하였다.¹⁶⁾

Liraglutide는 glucagon-like-peptide-1(이하 GLP-1) receptor agonist로 식후 인체 내에서 자연적으로 분비되는 GLP-1과 아미노산 서열이 97% 정도로 같아 비슷한 효과가 있지만, 반감기가 약 12~13시간 정도로 훨씬 장기간 작용하도록 개발된 약물이다.¹⁷⁾ 시상하부와 뇌간 등 뇌의 여러 영역에 있는 수용체에 작용하여 식욕억제를 일으키고 위장관 운동을 지연시켜 포만감을 유지하게 한다.^{18,19)} 미국 FDA와 유럽 EMA로부터 body mass index(이하 BMI) 30 kg/m² 이상 또는 27 kg/m² 이상이면서 고혈압, 제2형 당뇨병, 고지혈증, 폐쇄성 수면 무호흡증과 같은 한 가지 이상의 과체중과 연관된 합병증을 가진 경우에 치료약물로서 사용 허가를 받았다.^{11,17,20)}

Liraglutide와 관련된 정신과적 부작용으로 불면, 불안, 우울감, 자살사고 등이 있다. 개발과정에서 시행된 임상시험에서 liraglutide를 복용한 환자 중 불면은 2.4%, 불안은 2.0%, 자살사고 발생 및 악화는 0.3%에서 발생했으며 위약군에 비해 유의하게 높았다.²¹⁾ 약물 개발과정에서 얻어진 부작용에 대한 정보를 정신과적 부작용에 있어 상대적으로 고위험군이라 할 수 있는 정신건강의학과 환자들에게 직접적으로 적용하기에는 무리가 있다. 정신건강의학과 환자에서도 liraglutide가 안전하게 체중 감소 효과를 보일 수 있는지에 대한 검증이 필요하며 정신과적 부작용 발생 또는 악화 가능성에

대한 확인이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 정신건강의학과 환자를 대상으로 liraglutide의 효과 및 안전성에 대해 조사해보고자 하며 특히 정신과적 부작용 측면에서의 안전성에 대해 알아보하고자 한다.

방 법

본 연구는 후향적 의무기록 검토 연구로 서울아산병원 정신건강의학과에 정기적으로 내원하는 환자 중 liraglutide를 처방받은 자를 대상으로 했다. Liraglutide의 효과 및 안전성, 특히 정신과적 부작용 여부를 확인하기 위해 하기의 기준을 적용하여 연구 대상자를 선별하였다: 1) liraglutide를 한 달 이상 처방받아 투약이 확인된 자, 2) liraglutide 치료기간 및 전후로 정신건강의학과 진료기록이 있어 정신과적 부작용 발생 여부를 확인할 수 있는 자. 만 19세 이상의 성인으로 2018년 9월 1일~2020년 9월 1일까지 상기 기준을 만족시키는 연구 대상자는 24명이었다. 본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)로부터 승인을 받았다(IRB No. 2020-1398).

의무기록을 후향적으로 검토하여 인구학적, 임상적 정보를 수집하였다. 정신과적 진단 및 공존질환은 정신건강의학과 전문의의 판단으로 DSM-5²²⁾에 의거하여 이루어졌다. Liraglutide 치료시작 시점에서의 정신과적 약물복용 여부 및 종류와 용량에 대해 조사했다. 치료시작 시점을 기준으로 하여 1, 2, 3, 6개월 후 체중 및 BMI 변화를 확인했다. 총 liraglutide 치료기간과 마지막 처방 시점에서의 용량을 확인했다. 약물 부작용은 약품정보지²¹⁾를 참고하여 임상시험에서 위약군과 비교해 2% 이상 높은 빈도로 발생한 부작용 중 의무기록을 통해 확인 가능한 부작용을 조사했다. 정신과적 부작용으로 불면, 불안과 우울감 및 자살사고의 발생 또는 악화, 정신병적 증상의 발생 또는 악화에 대해 조사했다.

모든 통계적 분석은 R ver. 4.0.2(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)를 이용하여 시행했다.²³⁾ 치료기간에 따른 체중 및 BMI 변화를 검증하기 위해 선형혼합모형(linear mixed model)을 이용했다. 치료기간 내 결측값을 고려하여 선형혼합모형을 사용했으며 임의효과(random effect)를 대상자로, 고정효과(fixed effect)를 시간으로 하여 시간에 따른 체중 및 BMI의 변화를 분석했다. 통계적 유의성은 α 0.05를 기준으로 판별했고 시간에 따른 종속변수의 변화가 통계적으로 유의할 경우 Tukey 방법을 이용한 사후분석을 시행해 기준시점으로부터의 통계적 유의성을 판별했다. 연구 대상자의 인구학적, 임상적 변인에 대한 기술통계로 연속형 변수에 대해서는 평균과 표준편차를, 범주형 변

수에 대해서는 백분율을 제시했다.

결 과

연구 대상자

2018년 9월 1일~2020년 9월 1일까지 서울아산병원 정신건강의학과에 내원한 환자 중 연구 대상자 기준을 만족하는 환자는 24명이었다(표 1). 평균 나이는 39.9 ± 11.3 세였고, 남성

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects

Variable	Value
Number of subjects	24
Age, year	39.9 ± 11.3
Sex	
Male	6 (25.0)
Female	18 (75.0)
Body mass index, kg/m^2	
< 27	3 (12.5)
< 30	6 (25.0)
< 34.9	7 (29.2)
< 39.9	5 (20.8)
≥ 40	3 (12.5)
Liraglutide treatment duration, days	144.6 ± 117.9
Liraglutide dose, mg/day	2.68 ± 0.56
Psychiatric diagnosis	
Major depressive disorder	13 (54.2)
Bipolar disorder	5 (20.8)
Psychotic disorder	4 (16.7)
Anxiety disorder	2 (8.3)
Comorbid diagnosis	
Posttraumatic stress disorder	1 (4.2)
Panic disorder	1 (4.2)
Psychiatric medication	
Antidepressant	14 (58.3)
Antipsychotic	12 (50.0)
Mood stabilizer	4 (16.7)
Benzodiazepine	17 (70.8)

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or n (%)

은 6명, 여성은 18명이었다. BMI $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만의 환자는 9명이었으며 $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상의 환자는 8명이었다. 정신과적 주 진단 중 가장 많은 진단은 주요우울장애(13명, 54.2%)였으며 그 다음으로 양극성장애(5명, 20.8%), 정신병적 장애(4명, 16.7%), 불안장애(2명, 8.3%) 순이었다. 정신과적 공존질환이 있는 환자는 두 명이었고 양극성장애 환자에서 외상후 스트레스장애, 주요우울장애 환자에서 공황장애가 공존질환으로 있었다. Liraglutide의 평균 치료기간은 144.6 ± 117.9 일이었으며 마지막 처방 시점에서의 liraglutide의 평균 용량은 $2.68 \pm 0.56 \text{ mg}$ 이었다. Liraglutide 치료시작 시점에서 복용하고 있던 정신과적 약물은 항우울제(14명, 58.3%), 항정신병약물(12명, 50.0%), 기분안정제(4명, 16.7%), 벤조디아제핀(17명, 70.8%)이었다.

효과 및 안전성

Liraglutide 치료시작 이후 1, 2, 3, 6개월 시점에서의 체중 및 BMI 변화를 선형혼합모형을 이용하여 분석한 뒤, Tukey 방법을 이용하여 사후분석을 시행했다(그림 1, 표 2). 체중($F=6.1273$, $p=0.001$), 체중의 백분율 변화($F=5.759$, $p=0.001$), BMI($F=6.7488$, $p<0.001$) 모두 시간에 따른 유의한 변화가 있었다. 체중과 체중 백분율 변화는 치료시작 2개월 시점부터 통계적으로 유의한 차이를 나타냈고, BMI는 치료시작 1개월 시점부터 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 치료시작 3개월 시점에서의 체중 백분율 변화의 평균은 $-3.06 \pm 2.99\%$ 이었다.

약품정보지에 기록된 부작용 정보를 바탕으로, 의무기록으로 확인 가능한 부작용의 발생 및 악화 여부를 조사했다. 부작용이 발생한 환자는 12명(50.0%)이었고 두 가지 이상의 부작용이 발생한 환자는 4명(16.7%)이었다. 가장 많이 발생한 부작용은 오심(8명, 33.3%)이었고 그 다음으로 설사(3명, 12.5%), 구토(3명, 12.5%), 변비(1명, 4.2%), 입마름(1명, 4.2%) 순이었다. 정신병적 증상의 발생 혹은 악화, 자살사고 및 위험의 발생 혹은 악화가 발생된 경우는 없었다. 우울감 및 불안의 악화가 한 명의 주요우울장애 환자에게 발생했으나 일

Fig. 1. Change in weight and BMI during the liraglutide treatment. Values are presented as mean and standard deviation. *: $p<0.05$, †: $p<0.01$. BMI: Body mass index.

Table 2. Change in weight and BMI during the liraglutide treatment

	Baseline	1 month	2 months	3 months	6 months
Number of subjects	24	17	15	11	7
Weight, kg	88.97 (16.07)	84.29 (15.42)	83.21 (15.19) [†]	84.98 (16.28)*	85.75 (12.17)*
Weight change, %		-2.14 (3.43)	-3.24 (5.53) [†]	-3.06 (2.99)*	-4.12 (3.29)*
BMI, kg/m ²	32.89 (5.42)	30.83 (4.79)*	30.37 (4.81) [†]	31.55 (5.66)*	31.74 (4.13) [†]

Data are presented as mean (standard deviation). *: $p < 0.05$, † : $p < 0.01$. BMI: Body mass index

시적으로 정신과적 약물 조정 이후 호전되었다.

고 찰

본 연구에서는 일 대학병원 정신건강의학과 외래에 정기적으로 내원하고 있는 24명의 환자를 대상으로 liraglutide의 효과 및 안전성에 대해 조사했다. 치료시작 후 6개월까지의 체중 및 BMI 변화를 관찰했으며 치료기간에 따른 유의한 변화가 있었다. 체중은 2개월 시점부터, BMI는 1개월 시점부터 기준점으로부터의 유의한 감소가 있었다. 부작용을 경험한 환자는 12명이었고 그중 가장 많이 발생한 부작용은 오심이었다. 정신과적 부작용으로 우울감 및 불안의 악화가 발생한 환자가 1명 있었으며 자살사고 및 위험 악화가 발생하거나 정신병적 증상 발생 및 악화의 경우는 없었다.

본 연구의 연구 대상자 중 여성의 비율은 75%로 남성에 비해 유의하게 높았다. 여성이 남성과 비교해 정신건강의학과 외래 이용률이 높으며²⁴⁾ 여성의 높은 주요우울장애, 불안장애 유병률^{25,26)}을 고려하더라도 여성의 비율이 높다고 보인다. 기분장애 환자를 대상으로 시행한 liraglutide의 효과 및 안전성에 관한 기존 연구에서도 여성의 비율이 79.3%로 남성보다 크게 높았다.¹⁷⁾ 남녀의 비만 유병률은 큰 차이가 없음에도 여성에 비해 남성에게 비만 치료제가 적게 처방되고 있다는 보고가 있다.²⁷⁾ 여성이 체중과 신체상에 불만족하는 경우가 많으며²⁸⁾ 자발적으로 비만 치료제를 원하여 처방받는 경우²⁷⁾가 많다는 기존 연구 결과들은 본 연구 결과와 밀접한 관련이 있어 보인다. 연구 대상자 중 항정신병 약물을 복용하고 있던 환자는 12명이었으며, 체중 증가를 유발할 수 있는 약물들로 olanzapine, quetiapine, risperidone, paliperidone이 포함되었다. Lithium, valproic acid 등 체중 증가를 유발할 수 있는 기분 안정제를 복용하고 있던 환자는 3명이었다. 최근 정신건강의학과 영역에서 다제병용요법이 증가하고 있으며 이는 과체중 및 비만 발생과 연관이 있다고 보고되었다.^{29,30)} 정신과적 약물이 과체중 및 비만 발생에 영향을 줄 수 있다는 점을 고려할 때 임상에서 가능한 적은 수의 약물을 처방하는 것이 필요해 보인다.

본 연구의 연구 대상자 중에는 liraglutide의 치료 적응증

에 부합하지 않는 BMI 27 kg/m² 미만의 환자가 3명 있었다. The Asia-Pacific Obesity Classification에 따르면 비만은 BMI 25 kg/m² 이상, 과체중은 23 kg/m² 이상을 기준으로 정의하였고, World Health Organization Classification보다 낮은 기준치를 적용하고 있다.³¹⁾ The Asia-Pacific Obesity Guideline에서 아시아인의 비만 기준인 BMI 25 kg/m² 이상인 경우 또는 23 kg/m² 이상이면서 한 가지 이상의 과체중과 연관된 합병증을 가진 경우 약물치료를 고려할 수 있다고 제안했다.^{31,32)} 본 연구에서 BMI 27 kg/m² 미만의 연구 대상자는 매우 적은 수로 이에 대한 추가적인 분석을 시행할 수 없었다. 아시아인의 비만 기준을 고려할 때 기존 liraglutide의 치료 적응증에 부합하지 않는 비만 환자에게도 위험 대비 유의한 효과가 있는지 추가적인 연구가 필요해 보인다.

본 연구에서는 정신건강의학과 환자에서도 liraglutide 치료를 통해 체중 및 BMI가 감소한다는 것을 확인했다. 체중은 2개월 시점부터, BMI는 1개월 시점부터 기준점에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 기분장애 환자를 대상으로 한 liraglutide의 효과 및 안전성에 관한 기존 연구에서도 유의한 체중 및 BMI의 감소가 치료시작 1개월 시점부터 나타났다.¹⁷⁾ 이는 liraglutide 치료시작 후 비교적 이른 시점부터 효과가 나타난다는 것을 보여준다. 본 연구에서는 치료 6개월 시점까지의 변화를 관찰했으며 6개월 시점에도 기준점에 비해 유의하게 감소한 체중이 유지되고 있음을 확인했다. 다만, 장기적인 치료효과의 유지 여부에 대해서는 검증하지 못했으며 장기적으로 체중 감소가 유지되는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요해 보인다. 본 연구에서 치료시작 3개월 시점에서의 체중 백분율 변화의 평균은 $-3.06 \pm 2.99\%$ 이었고 6개월 시점에서의 평균은 $-4.12 \pm 3.29\%$ 이었다. 기분장애 환자를 대상으로 한 기존 연구¹⁷⁾에서는 치료시작 3개월 시점에서의 체중 백분율 변화의 평균이 -7.85% , 6개월 시점에서는 -10.20% 이었다. 기존 연구¹⁷⁾는 단일 질환의 환자군을 대상으로 하였고 기준점에서의 평균 체중이 110.54 ± 24.95 kg으로 본 연구에 비해 더 심각한 비만 환자들을 대상으로 하고 있었다.

Liraglutide와 관련된 부작용 중 대부분은 위장관계 부작용이었으며 오심, 설사, 구토, 변비 등이었다. 이는 기존 연구

결과들과 일치하는 내용이다.^{11,21)} 자살사고 및 위험의 악화가 발생하거나 정신병적 증상의 발생 및 악화된 환자는 없었으며 한 명의 주요우울장애 환자에서만 우울감 및 불안의 악화가 있었다. 기본장애 환자를 대상으로 한 기존 연구에서 liraglutide 치료를 6개월간 지속하며 정신과적 증상이 발생하거나 악화된 환자는 없었다.¹⁷⁾ 조현병 환자를 대상으로 한 기존 연구에서 정신과적 부작용으로 liraglutide를 중단한 경우는 3.8%이었다.¹¹⁾ 본 연구에서의 대상자는 이와는 달리 정신과적 약물 조정 이후 증상이 호전되어 liraglutide 치료를 유지했다. 본 연구 결과는 정신건강의학과 환자를 대상으로도 liraglutide를 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 점을 시사한다.

본 연구의 제한점으로 다음과 같은 점이 있다. 첫째, 후향적 의무기록 연구로 의무기록을 바탕으로 필요한 정보를 간접적으로 얻었기 때문에 연구자의 주관적인 판단의 개입을 배제할 수 없다. 또한 연구 목적의 기록을 바탕으로 한 것이 아니기 때문에 부작용 측면에 있어 축소 보고의 가능성이 있다. 둘째, 연구 대상자를 선별하는 기준으로 인해 표본선택 오류의 가능성을 배제할 수 없다. 또한 제한된 연구 대상자의 수로 인해 일반화에 상당한 주의를 요한다. 셋째, 6개월 이상 장기간 사용 시의 효과 및 안전성에 대해서는 확인하지 못했다. 넷째, 진료 시 체중 측정을 하지 않거나 환자마다 관찰 간격이 다른 문제로 인해 결측값이 있었다. 통계적인 분석과정에서 이를 고려하여 결과를 도출했지만, 결과해석에 있어 주의를 요한다.

본 연구 결과는 정신건강의학과 환자에서 liraglutide의 사용이 체중 감량을 위한 안전하고 효과적인 개입이라는 것을 뒷받침하는 근거가 된다. 체중 감량은 정신질환을 앓고 있는 환자들의 심혈관계 위험요소를 줄이고 나아가 기대수명 증가에 기여할 수 있다. 아직까지 정신건강의학과 환자를 대상으로 liraglutide의 효과 및 안전성에 대한 연구가 많이 이루어지지 않았다. 본 연구 결과는 환자와 임상임상에게 liraglutide 대한 올바른 의사결정에 기여할 수 있는 정보를 제공한다는 점에서 의의가 있다.

결 론

본 연구에서는 일 대학병원의 의무기록을 바탕으로 정신건강의학과 환자에서의 liraglutide의 효과 및 안전성, 특히 정신과적 안전성을 확인했다. 체중은 치료시작 2개월 시점부터, BMI는 치료시작 1개월 시점부터 유의한 감소를 보였다. 자살사고 및 위험의 악화가 발생하거나 정신병적 증상의 발생 및 악화된 경우는 없었다. 한 명의 주요우울장애 환자

에서 우울감 및 불안의 악화가 있었으나 일시적으로 정신과적 약물 조정 이후 호전되었다. 본 연구 결과는 정신질환을 앓고 있는 환자에서 liraglutide 치료가 체중감량을 위한 안전하고 효과적인 개입이 될 수 있음을 시사한다.

중심 단어: 리라글루타이드 · 비만 · 체중 · 효과 · 안전성.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jungsun Lee, Sung Woo Joo. Data curation: Young Jae Choi. Formal analysis: Yuree Kang, Soyeon Park. Methodology: Sung Woo Joo. Writing—original draft: Young Jae Choi. Writing—review & editing: Yuree Kang, Soyeon Park, Jungsun Lee.

ORCID iDs

Young Jae Choi	https://orcid.org/0000-0001-7299-6976
Jungsun Lee	https://orcid.org/0000-0003-2171-2720
Soyeon Park	https://orcid.org/0000-0003-1470-2348
Yuree Kang	https://orcid.org/0000-0003-1334-7364
Sung Woo Joo	https://orcid.org/0000-0001-6555-9110

REFERENCES

- 1) Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 2011;6:e19590.
- 2) Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:418-426.
- 3) Chacón F, Mora F, Gervás-Ríos A, Gilaberte I. Efficacy of lifestyle interventions in physical health management of patients with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:22.
- 4) Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195-201.
- 5) Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-341.
- 6) Mayor S. Patients with severe mental illness have greatly increased cardiovascular risk, study finds. *BMJ* 2017;357:j2339.
- 7) Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-679.
- 8) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
- 9) Naslund JA, Whiteman KL, McHugo GJ, Aschbrenner KA, Marsch LA, Bartels SJ. Lifestyle interventions for weight loss among overweight and obese adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;47:83-102.
- 10) Whitcher CA, Price HC, Phiri P, Rathod S, Barnard-Kelly K, Reidy C, et al. Liraglutide and the management of overweight and obesity

- in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis: protocol for a pilot trial. *Trials* 2019;20:633.
- 11) Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:719-728.
 - 12) Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012;36:13-25.
 - 13) Food and Drug Administration. Draft guidance for industry on diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; availability [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.federalregister.gov/d/E8-3974>.
 - 14) Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5:621-626.
 - 15) Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:490-505.
 - 16) Aronne LJ, Tonstad S, Moreno M, Gantz I, Erondur N, Suryawanshi S, et al. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:919-935.
 - 17) Cuomo A, Bolognesi S, Goracci A, Ciuoli C, Beccarini Crescenzi B, Maina G, et al. Feasibility, adherence and efficacy of liraglutide treatment in a sample of individuals with mood disorders and obesity. *Front Psychiatry* 2019;9:784.
 - 18) Knudsen LB, Secher A, Hecksher-Sørensen J, Pyke C. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists have direct access to and effects on pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-stimulated transcript neurons in the mouse hypothalamus. *J Diabetes Invest* 2016;7:56-63.
 - 19) van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:784-793.
 - 20) O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1529-1536.
 - 21) saxendapro.com [homepage on the Internet]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc. [cited 2020 Oct 10]. Available from: www.saxendapro.com.
 - 22) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
 - 23) r-project.org [homepage on the Internet]. The R Project for statistical computing. Vienna: The R Foundation [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
 - 24) Hansen AH, Høye A. Gender differences in the use of psychiatric outpatient specialist services in Tromsø, Norway are dependent on age: a population-based cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res* 2015;15:477.
 - 25) McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res* 2011;45:1027-1035.
 - 26) Schuch JJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BW, de Jonge P. Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *J Affect Disord* 2014;156:156-163.
 - 27) Patterson L, Kee F, Hughes C, O'Reilly D. The relationship between BMI and the prescription of anti-obesity medication according to social factors: a population cross sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:87.
 - 28) Matthiassdóttir E, Jonsson SH, Kristjánsson AL. Body weight dissatisfaction in the Icelandic adult population: a normative discontent? *Eur J Public Health* 2012;22:116-121.
 - 29) Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:26-36.
 - 30) Sarkar S. Psychiatric polypharmacy, etiology and potential consequences. *Curr Psychopharmacol* 2017;6:12-26.
 - 31) Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2465-2475.
 - 32) Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11:S681-S684.