

양극성 장애에서의 수면장애: 일주기 리듬의 교란과 수면 무호흡증을 중심으로

Sleep Disorders in Bipolar Disorders: A Narrative Review on Circadian Rhythm Disturbances and Sleep Apnoea

이준희 · 오상훈

Junhee Lee, Sanghoon Oh

■ ABSTRACT

Bipolar disorders are a group of mood disorders characterised by relapsing mood episodes throughout the course of illness. Patients with bipolar disorders commonly present with various sleep problems. Patients in a manic episode generally show decreased need of sleep and those in a depressed episode frequently complain about hypersomnia. Current literature even points to evidence that patients with bipolar disorder in euthymic state may still show signs of sleep disturbances when compared to the general population. Clinicians may also note intricate interactions between changes of circadian rhythm and evolution of mood episodes in patients with bipolar disorder. Also, commonly prescribed medications which plays a crucial role in treatment of bipolar disorders including mood stabilisers and antipsychotic medications often cause significant weight gain over time. Being a risk factor of sleep apnoea, weight gain can predispose the patient to develop sleep apnoea. In this narrative review, we summarised current evidence and literature regarding characteristics of circadian rhythm and comorbid sleep apnoea in patients with bipolar disorder. We also present literature regarding implications of circadian disturbance and comorbid sleep apnoea in managing patients with bipolar disorder. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2022 ; 29(2) : 40-44**

Keywords: Bipolar disorder; Circadian rhythm disturbance; Sleep apnoea; Sleep disorder.

40

서 론

양극성 장애는 DSM-5에 따르면 몇 종류의 아형으로 나누어지며(제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 장애, 달리 명시된 양극성 및 관련장애 등), 질병 경과 동안 다양한 기분삽화가 반복하여 발생하는 것을 특징으로 한다(Severus과 Bauer 2013). 제I형 양극성 장애는 환자가 1번 이상 조증삽화를 보인 경우 진단할 수 있으며, 우울삽화가 없더라도 진단이 가능하다(American Psychiatric Association 2013). 조증삽화는 비정상적으로 들뜨거나 과민한 기분, 그리고 활동과 에너지의 증가가 적어도 1주간 거의 매일

하루 중 대부분 지속되며, 이에 더해 자존감의 증가, 수면에 대한 욕구 감소, 평소보다 말이 많아짐, 사고의 비약, 주의 산만, 목표 지향적 활동의 증가, 고통스러운 결과를 초래할 가능성이 높은 행동에 몰두 중 3가지 이상(기분이 과민하기만 하면 4가지 이상)을 나타내며, 증상이 기능 저하를 뚜렷하게 초래하거나 입원이 필요할 정도로 심한 경우 진단한다(American Psychiatric Association 2013). 제II형 양극성 장애는 환자가 적어도 각각 1번 이상의 경조증삽화와 주요 우울삽화를 보인 경우 진단하며, 경조증삽화는 비정상적으로 들뜨거나 과민한 기분, 그리고 활동과 에너지의 증가가 적어도 4일 연속으로 거의 매일 하루 중 대부분 지속되며, 이에 더해 조증삽화와 같은 증상들이 있으나, 기능이 현저하게 손상되거나 입원을 해야 할 정도로 심하지 않은 경우 진단한다(American Psychiatric Association 2013).

임상가들이 흔히 진료 현장에서 느낄 수 있듯이, 양극성 장애 환자들에게는 수면장애가 흔하게 발생한다. DSM-5에 따르면 특히 기분삽화가 있을 때 수면에 문제가 생기는 경우가 두드러지는데, 흔히 조증삽화에서는 대부분 수면이 감

Received: December 25, 2022 / Revised: December 28, 2022

Accepted: December 30, 2022

울지대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Eulji University and Uijeongbu Eulji Medical Center, Daejeon, Korea

Corresponding author: Junhee Lee, Department of Psychiatry, Eulji University and Uijeongbu Eulji Medical Center, 77 Gyeryong-ro 771beon-gil, Jung-gu, Daejeon 34824, Korea

Tel: 031) 951-1822, Fax: 031) 951-3300

E-mail: j.lee@eulji.ac.kr

소하며, 우울삽화에서도 불면이 생기거나 수면이 증가하는 경우가 많다(American Psychiatric Association 2013). 조금 더 구체적으로 살펴보면, 조증삽화를 나타내는 환자들 대부분(66%~99%)에서 수면 욕구의 감소가 나타나며, 환자들은 일반적인 수면시간에 비해 훨씬 조금 자도 개운하게 잘 잤다고 하거나 피곤하지 않다고 표현한다(Serretti와 Olgati 2005). 우울삽화 때에는 많은(40%~80%) 환자가 불면을 호소하며, 과수면 또한 흔한(20%~70%) 것으로 알려져 있다(Steinman 등 2016). 또한, 최근 연구들에 따르면 환자가 조증삽화나 우울삽화가 아닌 정상기분 상태에서 수면에 문제를 보인다는 결과가 있다(Ng 등 2015). 양극성 장애의 병태생리와 발병기전은 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 여러 가설들 중 현재까지 일주기 리듬의 교란 가설이 가장 유력한 가설 중 하나로 인정받고 있고, 분자시계(molecular clock) 관련 유전자들과도 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 기분삽화에 따른 수면 양상의 변화, 계절에 따른 일조량 변화에 따른 계절성 변화 등을 설명할 수 있을 것으로 생각되고 있다(Muneer 2017). 또한, 양극성 장애 환자들은 기분삽화의 재발을 막기 위해 장기간 약물치료를 받아야 하는 경우가 흔한데, 양극성 장애 환자들에서는 일주기 리듬 교란 뿐 아니라 약물치료가 여러 기전으로 수면 무호흡증을 유발할 수 있다는 보고도 있다. 이 종설에서는 양극성 장애 환자들에서 나타나는 일주기 리듬의 교란과 수면 무호흡증의 양상에 대해 살펴보고, 임상가들이 양극성 장애 환자의 치료에 있어 갖는 의미들에 대해 살펴본다.

본 론

1. 양극성 장애와 일주기 리듬의 교란

일주기 리듬은 지구가 24시간 주기를 가지고 자전하며 빛과 어둠이 주기적으로 반복됨에 따라 생체가 가지는 특성이며, 일주기 리듬은 하루의 시간 변동에 따라 수면-각성 주기를 포함한 심부체온, 호르몬 분비, 기분 등을 조절하는 역할을 한다(Linkowski 2003). 거의 대부분의 기분장애를 가진 환자들은 수면-각성 주기에 유의미한 문제를 나타내며, 실제로 수면-각성 주기 문제가 진단기준에도 포함되어 있다(McClung 2013). 최근 연구들에 따르면 특히 양극성 장애에서 일주기 리듬의 교란이 기분조절에 영향을 미친다는 결과들이 제시되고 있다(Murray와 Harvey 2010; Abreu와 Braganca 2015). 일주기 리듬은 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 등 여러 신경전달물질에 영향을 미치고 면역반응, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis), 신경발생(neurogenesis), 대사(metabolism) 등에 긴밀한 영향을 미쳐 기분조절에도 영향을 준다(McClung

2013). 뿐만 아니라, 이 요소들은 서로 상호작용도 주고 받는 것으로 알려져 있다(Harvey 2008). 또한, 양극성 장애 환자에서 조증 삽화는 봄에 더 흔히 발생하는 계절성 양상이 있는 것으로 잘 알려져 있는데(Lee 등 2002), 이 또한 일주기 리듬의 위상반응곡선(phase response curve)을 적용하여 봄에 아침 일찍 해가 뜨는 것으로 인한 갑작스러운 일주기 지연 효과에 따르는 갑작스러운 기분 변화로 설명할 수 있다(Cho와 Lee 2018). 일주기 리듬은 기분조절에 영향을 미칠 뿐 아니라 양극성 장애에서 질병 경과를 예측하는 데에도 도움이 되는 것으로 알려져 있으며, 종단적 연구에 따르면 양극성 장애 환자에서 수면-각성 주기의 변화가 기분 변화가 나타나기 전에 앞서 나타나는 것으로 알려져 있고, 이는 수면-각성 주기의 변화가 기분삽화의 발생 또는 재발을 유발할 가능성이 있음을 시사한다(Bauer 등 2006). 관해 상태의 양극성 장애 환자에서도 동반된 일주기 리듬의 교란이 있는 경우 재발할 가능성이 더 높았으며(Takaesu 등 2018), 이는 양극성 장애 재발 방지를 위한 목표 중 하나로 일주기 리듬이 중요할 수 있음을 나타낸다.

일주기유형(chronotype)은 특정 개인이 깨어있거나 활동하기 선호하는 시간이 아침인지 저녁인지에 따라 흔히 표현하는 아침형과 저녁형 유형의 구분으로, 상태 보다는 개인의 특성(trait)으로 여겨진다(Vitale 등 2015). 일주기유형은 일주기 리듬과 밀접하게 연관되어 있으며, 관계가 없다는 연구 결과도 있으나(Giglio 등 2010), 두 가지 일주기유형 중 저녁형 유형인 사람들이 수면상태, 수면의 양 등에 관계 없이 우울삽화를 겪을 가능성이 더 높다고 알려져 있다(Kitamura 등 2010). 또한, 양극성 장애 환자들은 정상기분 상태라고 해도 저녁형 유형일 가능성이 일반 인구집단에 비해 더 높다는 연구결과들도 있다(Ahn 등 2008; Wood 등 2009).

일주기 리듬에 깊이 관여하는 호르몬인 멜라토닌 또한 기분 상태에 따라 차이가 있지만 대체로 양극성 장애 환자에서 분비에 이상이 있다는 보고들이 있다(Nurnberger 등 2000; Dallaspeszia와 Benedetti 2009). 조증 삽화에서는 멜라토닌 최대 분비가 더 이른 시간에 이루어지며 분비량도 더 많은 것으로 알려져 있다(Novakova 등 2015). 반면, 우울삽화와 정상기분 상태에서는 멜라토닌 최대 분비가 더 늦은 시간에 나타나며 분비량도 줄어드는 것으로 나타난다(Nurnberger 등 2000). 그리고 조증삽화, 우울삽화, 그리고 정상기분 때를 아울러서 멜라토닌 분비량을 일반인구집단과 비교해보면 전체적으로 멜라토닌 분비량이 줄어들어 있는 것으로 나타나며, 이는 멜라토닌 분비가 양극성 장애의 상태를 나타내는 지표보다는 특성을 나타내는 지표에 더 가까운 것을 시사한다(Kennedy 등 1996).

일주기 리듬에 관련된 유전자 중에서도 양극성 장애와 관련이 있는 것으로 알려진 것들이 있으며, 대표적인 일주기 리듬 관련 유전자인 CLOCK에 있는 일부 single nucleotide polymorphism (SNP)이 반복적인 기분 삽화(Benedetti 등 2003), 지연된 수면각성위상 또는 저녁형 유형과 연관성이 있었다는 보고들이 있다(Lee 등 2010). 유전자-환경 상호작용의 결과로서 기분장애 관련 증상이 악화되기도 하며, 예를 들면 CLOCK 유전자의 특정 SNP을 가진 양극성 장애 환자는 생애 초기 스트레스사건들을 겪은 이후 자살 시도를 할 가능성이 더 높았다는 연구도 있다(Benedetti 등 2015).

Zeitgeber라고 알려져 있는 사회적 시간 단서들, 취침시간, 식사시간, 일하는 시간, 운동 등은 일주기 리듬 유지에 중요한 역할을 하며, 규칙적인 zeitgeber가 생체 일주기 리듬의 동기화를 촉진시켜 기분 관련 증상을 안정화시키는 데 관여한다는 이론도 있다(Ehlers 1992). 실제로 양극성 장애 환자들에서 평상기분 상태에서도 일반인구집단에 비해 zeitgeber가 더 불규칙하다는 보고가 있으며(Shen 등 2008), 스트레스 이후 양극성 장애의 우울 또는 조증삽화 재발이 더 흔한 이유도 zeitgeber가 불규칙해지기 때문이라는 의견들도 있다(Malkoff-Schwartz 등 2000; Sylvia 등 2009). Zeitgeber가 양극성 장애에서 첫 번째 기분삽화 발생을 예측한다는 연구도 있다(Alloy 등 2015).

양극성 장애의 치료에 있어서도 일주기 리듬의 역할이 시사되며, 가장 표준적인 양극성 장애 치료약물 중 하나인 리튬도 일주기 리듬이 앞당겨져 있는 환자들에서 일주기 리듬을 교정하고 그로 인해 치료효과를 나타낸다는 이론이 있다(Vadnie와 McClung 2017). 또한, 리튬에 치료반응이 있는 환자들은 실제로 리튬에 치료반응이 없는 환자들에 비해 일주기 리듬이 더 빠른 것으로 알려져 있다(Kripke 등 1978). 리튬은 일주기 리듬을 안정화시켜주는 효과가 있는데, 그 가능한 기전 중 하나로는 CLOCK, CRY2, BMAL1 등 일주기 리듬과 관련된 단백질들을 인산화시키는 GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β)에 대한 리튬의 억제력을 통한 기전이 시사되고 있다(Noguchi 등 2016). 일주기 리듬에 영향을 미치는 다른 대표적 약물인 멜라토닌 또한 양극성 장애 환자에서 일주기 리듬의 교란 뿐 아니라 기분 증상에도 효과적인 것으로 알려져 있다(Bersani와 Garavini 2000). 멜라토닌 수용체 MT1과 MT2 효현제인 ramelteon을 부가요법으로 사용한 무작위배정 위약대조 임상시험에서는 양극성 장애 재발 방지에 ramelteon이 효과적인 것으로 나타나기도 했다(Norris 등 2013). 일주기 리듬에 영향을 미치는 광치료 역시 우울장애 뿐 아니라 양극성 장애에서도 우울증상 개선에 효과가 있으며(Terman과 Terman, 2005), 치료저항

성 양극성 장애 환자의 우울삽화에서 수면박탈과 리튬, 광치료를 함께 사용하면 자살사고의 호전과 우울증상의 호전에 도움이 된다는 결과가 있다(Benedetti 등 2014). 반대로 암치료(dark therapy)를 적용해 야간에 조증삽화를 겪는 환자를 어두운 방에 머무르도록 함으로써 조증삽화 호전에 효과적이었다는 보고가 있으며(Wehr 등 1998; Wirz-Justice 등 1999), 암치료의 일종으로 청색광 차단 안경이 조증삽화를 겪는 양극성 장애 환자들에게 일주기리듬 정상화 기전을 통한 치료로 효과적이었다고 알려져 있다(Henriksen 등 2016).

2. 양극성 장애와 수면 무호흡증

수면 무호흡증에는 중추성, 폐쇄성, 그리고 혼합형의 3 종류가 있는 것으로 알려져 있다. 이 중 폐쇄성 수면 무호흡증은 10초 이상 호흡의 중단 또는 감소가 산소포화도의 감소 또는 수면 중 일시적 각성과 동반되어 나타나는 경우 진단한다(Epstein 등 2009). 반면, 중추성 수면 무호흡증은 중추성 호흡 동인(respiratory drive)의 감소로 인해 발생한다(Eckert 등 2007). 폐쇄성 수면 무호흡증의 위험인자 중 중년 남성, 폐경기 여성, 굵은 목 둘레 등이 있으며, 특히 체중 증가도 폐쇄성 수면 무호흡증의 중요한 위험인자이다(Spicuzza 등 2015).

양극성 장애에서 1차 치료는 약물치료이며, 양극성 장애의 치료에 사용되는 약물로는 리튬, 발프로산(valproic acid), 라모트리진 등의 기분안정제와 2세대 항정신병약물 등이 있으며, 2세대 항정신병약물 중 쿼티아핀, 올란자핀, 아리피프라졸, 지프라시돈, 리스페리돈 등의 약물이 사용된다(Vieta와 Sanchez-Moreno 2008). 약물에 따라 차이가 있지만 양극성 장애 치료에 사용되는 약물 중 특히 리튬, 발프로산과 일부 쿼티아핀, 올란자핀 등의 약물은 각자 다른 다양한 기전으로 체중 증가를 유발한다(Miron 등 2014). 리튬의 경우 약 70% 환자에서 체중 증가가 발생하며, 3개월간 평균 6.3 kg의 체중 증가가 되었으며, 발프로산의 경우 3개월간 평균 6.4 kg의 체중 증가가 있었다는 보고가 있다(Chengappa 등 2002). 특히 올란자핀을 포함한 2세대 항정신병약물들도 체중 증가를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 한 연구에 따르면 올란자핀은 1개월당 2.3 kg, 쿼티아핀은 1개월당 1.8 kg, 리스페리돈은 1개월당 평균 1.0 kg의 체중 증가를 유발한 것으로 알려져 있다(Shrivastava와 Johnston, 2010). 아리피프라졸, 지프라시돈 등 일반적으로 체중 증가를 흔하게 유발하지 않는 2세대 항정신병약물도 있으나, 환자에 따라 심한 체중 증가를 보이는 경우도 있을 수 있다(Singh 2005).

따라서 체중 증가가 있는 양극성 장애 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증에 대한 적극적 모니터링이 필요하며, 양극성 장애에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 정확한 유병률은 알려져 있

지 않지만 전체 양극성 장애 환자 중 21%–47.5%에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 있었다는 조사 결과도 있다(Sharafkhaneh 등 2005). 또한, 양극성 장애 환자에서 약물치료는 체중 증가 뿐 아니라 수면 중 각성(arousability)의 저하, 상기도 근육 기능 저하 등 다양한 기전을 통해서 폐쇄성 수면 무호흡증을 유발한다는 보고도 있다(Winkleman 2011). 또한, 양극성 장애에 대한 연구는 충분하지 않은 편이나 우울삽화를 보이는 사람은 폐쇄성 수면 무호흡증을 나타낼 위험이 1.6배 높아지고, 반대로 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 사람은 우울삽화를 나타낼 위험이 1.8배 높아진다는 보고가 있고, 우울한 기분 등 기분 증상과 수면 무호흡증이 임상적으로 상호작용을 할 수 있다고 여겨지며(Stanbury와 Strollo 2015), 이는 현재 양압기 치료 급여대상 기준에도 반영되어 있다. 양극성 장애 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증을 얼마나 자주 스크리닝 해야하는지에 대한 가이드라인은 없지만, 비만, 굵은 목 둘레 등 외형상 위험인자가 있거나, 코골이 또는 주간피로 등 관련 증상이 의심될 때 수면다원검사를 시행하는 것이 좋다. 양극성 장애 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반되어 있는 경우, 폐쇄성 수면 무호흡증이 병발한 이유가 체중 증가 뿐만은 아닐 수 있지만, 체중 증가를 조절하는 것이 도움이 된다. 양극성 장애 약물치료로 인한 체중 증가를 조절하기 위해서는, 치료 약물을 아리피프라졸, 지프라시돈 등 체중 증가 위험이 상대적으로 낮은 약물로 바꾸거나, 토피라메이트(topiramate), 메트포민(metformin) 등 체중 감소에 도움이 되는 것으로 알려진 약물을 병용하는 것이 도움이 될 수 있다(Schumann과 Ewigman 2008; Mahmood 등 2013). 또한, 폐쇄성 수면 무호흡증이 병발한 양극성 장애 환자의 경우 같은 위험 요소를 공유하는 2형 당뇨병의 발생 위험 또한 높으므로 공복 혈당 또는 당화혈색소를 정기적으로 확인하여 당뇨 발병 여부를 모니터링하는 것이 도움이 된다(Pamidi와 Tasali 2012).

결 론

양극성 장애 환자는 임상 현장에서 수면과 관련된 문제를 호소하는 경우가 많으며, 특히 대부분의 환자는 수면-각성 주기와 관련된 어려움을 흔히 보인다. 이러한 일주기 리듬의 교란은 기분삽화의 발생 또는 재발을 유발하기도 한다. 양극성 장애와 관련된 일주기유형과 신경전달물질, 호르몬, 유전자, zeitgeber의 이상들이 최근 연구에서 광범위하게 보고되고 있으며, 일주기 리듬은 양극성장애의 치료에도 역할이 시사된다. 또한, 양극성 장애의 약물치료 중 부작용으로 체중 증가가 흔히 나타날 수 있는데, 그러한 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생 위험성이 높으므로 폐쇄성 수면

무호흡증에 대한 적극적 모니터링이 도움이 된다.

중심 단어 : 수면 무호흡증; 수면장애; 양극성 정동장애; 일주기 리듬.

REFERENCES

- Abreu T, Braganca M. The bipolarity of light and dark: a review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *Journal of Affective Disorders* 2015;185:219-229.
- Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008;10:271-275.
- Alloy LB, Boland EM, Ng TH, Whitehouse WG, Abramson LY. Low social rhythm regularity predicts first onset of bipolar spectrum disorders among at-risk individuals with reward hypersensitivity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:944-952.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 5th Ed, 2013* American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:160-167.
- Benedetti F, Riccaboni R, Dallaspezia S, Locatelli C, Smeraldi E, Colombo C. Effects of CLOCK gene variants and early stress on hopelessness and suicide in bipolar depression. *Chronobiol Int* 2015;32:1156-1161.
- Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2014;75:133-140.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B:23-26.
- Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:185-191.
- Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther* 2002;24:1576-1584.
- Cho CH, Lee HJ. Why do mania and suicide occur most often in the spring? *Psychiatry Investigation* 2018;15:232-234.
- Dallaspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:488-493.
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595-607.
- Ehlers CL. Social zeitgebers, biological rhythms and depression. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:44A-45A.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-276.
- Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* 2010;14:153-155.
- Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *The American Journal of Psychiatry* 2008;165:820-829.

- Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, Schoeyen H, Leskauskaite I, Bjorke-Bertheussen J, et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2016;18:221-232.
- Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Research* 1996;63:219-222.
- Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, et al. Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int* 2010;27:1797-1812.
- Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biological Psychiatry* 1978;13:335-351.
- Lee HJ, Kim L, Joe SH, Suh KY. Effects of season and climate on the first manic episode of bipolar affective disorder in Korea. *Psychiatry Research* 2002;113:151-159.
- Lee KY, Song JY, Kim SH, Kim SC, Joo EJ, Ahn YM, et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1196-1201.
- Linkowski P. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology/Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2003;6:191-197.
- Mahmood S, Booker I, Huang J, Coleman CI. Effect of topiramate on weight gain in patients receiving atypical antipsychotic agents. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2013;33:90-94.
- Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological Medicine* 2000;30:1005-1016.
- McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biological Psychiatry* 2013;74:242-249.
- Miron IC, Baroana VC, Popescu F, Ionica F. Pharmacological mechanisms underlying the association of antipsychotics with metabolic disorders. *Curr Health Sci J* 2014;40:12-17.
- Muneer A. Mixed states in bipolar disorder: etiology, pathogenesis and treatment. *Chonnam Med J* 2017;53:1-13.
- Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:459-472.
- Ng TH, Chung KF, Ho FY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;20:46-58.
- Noguchi T, Lo K, Diemer T, Welsh DK. Lithium effects on circadian rhythms in fibroblasts and suprachiasmatic nucleus slices from Cry knockout mice. *Neuroscience Letter* 2016;619:49-53.
- Norris ER, Karen B, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2013;144:141-147.
- Novakova M, Prasko J, Latalova K, Sladek M, Sumova A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord* 2015;17:303-314.
- Nurnberger Jr J, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:572-579.
- Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* 2012;3:126.
- Schumann SA, Ewigman B. Can metformin undo weight gain induced by antipsychotics? *J Fam Pract* 2008;57:526-530.
- Serretti A, Olgiati P. Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders* 2005;84:159-166.
- Severus E, Bauer M. Diagnosing bipolar disorders in DSM-5. *Int J Bipolar Disord* 2013;1:14.
- Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005;28:1405-1411.
- Shen GH, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord* 2008;10:520-529.
- Shrivastava A, Johnston ME. Weight-gain in psychiatric treatment: risks, implications, and strategies for prevention and management. *Mens Sana Monogr* 2010;8:53-68.
- Singh T. Aripiprazole-induced weight gain. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2:19.
- Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:273-285.
- Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease* 2015;7:E298-E310.
- Steinman MK, Scott J, Lagerberg TV, Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, et al. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:368-377.
- Sylvia LG, Alloy LB, Hafner JA, Gauger MC, Verdon K, Abramson LY. Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders: a prospective study. *Behav Ther* 2009;40:131-141.
- Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: a prospective 48-week study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2018;79.
- Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums* 2005;10:647-63; quiz 672.
- Vadnie CA, McClung CA. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus. *Neural Plast* 2017;2017:1504507.
- Vieta E, Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:165-179.
- Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int* 2015;32:405-415.
- Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biological Psychiatry* 1998;43:822-828.
- Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:8-11.
- Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biological Psychiatry* 1999;45:1075-1077.
- Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Research* 2009;166:201-209.