

Traitement du gain de poids associé aux antipsychotiques au moyen de la metformine et d'une intervention sur les habitudes de vie

Mirella Faubert

Titre de l'article: *Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;299:185-93.

Auteurs: Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et collaborateurs.

Commanditaires: National Key Technologies R + D program, Ministry of Science and Technology of the People of Republic of China

Cadre de l'étude: L'étude s'est déroulée dans une clinique externe du Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital de la Chine durant la période d'octobre à décembre 2006.

Objectif de l'étude: Évaluer l'efficacité d'une intervention basée sur la metformine et la modification des habitudes de vie, seules ou en association, pour réduire le gain de poids ainsi que les variations de la sensibilité à l'insuline induits par les antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie.

Devis: Essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et mené en double-aveugle.

Patients: Au total, 128 patients âgés entre 18 et 45 ans ont participé à l'étude. Pour être inclus, les patients devaient présenter un premier épisode de schizophrénie diagnostiqué selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM-IV)*. Dans la première année de traitement avec un des antipsychotiques ciblés, soit la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone ou le sulpiride, les patients devaient présenter un gain de poids de plus de 10 %. Ils devaient avoir obtenu leur congé de l'hôpital ou avoir été suivis en clinique externe dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude afin que leur poids et leur traitement antipsychotique soient clairement décrits. Ils devaient montrer une amélioration stable de leurs symptômes, soit un score égal ou inférieur à 60 points sur l'échelle *Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)* et prendre un seul antipsychotique à une dose n'ayant pas été modifiée de plus de 25 % dans les trois mois précédant leur inclusion dans l'étude. Les auteurs ont utilisé un gain de poids de plus de 10 % comme critère de sélection, puisqu'un gain de poids de cette ampleur est souvent considéré comme excessif.

Les patients étaient placés sous la supervision d'un parent ou d'un soignant qui surveillaient et décrivaient l'apport alimentaire, les activités physiques et la prise quotidienne du médicament en vue de déterminer le degré d'observance au traitement.

Les facteurs d'exclusion étaient les suivants : les patients ayant des antécédents d'abus de substances, souffrant d'une maladie psychiatrique autre que la schizophrénie, d'une dysfonction rénale ou hépatique, d'une maladie cardiovasculaire, de diabète, d'une condition limitant leur capacité à l'exercice, comme l'arthrite, une maladie pulmonaire ou neurologique, ou présentant des restrictions alimentaires. Les femmes enceintes ou allaitant en étaient aussi exclues. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du centre hospitalier Second Xiangya.

Interventions: L'étude a duré 12 semaines. Les patients ont été répartis aléatoirement dans quatre groupes de 32 personnes, chacun utilisant une matrice factorielle 2 x 2 : un groupe recevait la metformine seule (750 mg par jour), un groupe recevait un placebo seul, un groupe recevait la metformine (750 mg par jour) en association avec une intervention sur les habitudes de vie et un groupe recevait un placebo en association avec une intervention sur les habitudes de vie. On a augmenté graduellement la dose quotidienne de metformine sur une période de 9 jours. Durant les quatre premiers jours, les patients recevaient une seule dose de 250 mg de metformine ou un placebo au souper. La dose a ensuite été augmentée par l'addition de 250 mg au déjeuner pendant 4 jours. Puis une dose de 250 mg a été servie à chaque repas, soit trois fois par jour.

L'intervention relative à la modification des habitudes de vie comprenait des programmes de psychoéducation, de nutrition et d'exercices. Le programme de psychoéducation consistait en quatre séances d'information sur le rôle de l'alimentation et de l'activité physique dans le contrôle du poids. Sur le plan nutri-

Mirella Faubert, B.Pharm., M.Sc., était candidate à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval, Centre hospitalier affilié, Hôpital Enfant-Jésus au moment de soumettre son article. Elle est actuellement pharmacienne au Centre hospitalier Robert-Giffard affilié à l'Université Laval

tionnel, les patients se voyaient prescrire la diète recommandée par l'American Heart Association (AHA). Cette diète implique que moins de 30 % des calories quotidiennes proviennent des lipides, 55 % des calories quotidiennes proviennent des glucides et plus de 15 % proviennent des protéines. Elle recommande un apport en fibres d'au moins 15 g par 1 000 kcal. Quant à l'activité physique, les patients devaient faire quotidiennement au moins 30 minutes d'exercices d'intensité légère à modérée.

Points évalués : Les données primaires mesurées étaient le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun et l'indice de résistance à l'insuline (IRI). Les données secondaires étaient le score PANSS et les effets indésirables.

Statistiques utilisées : Des analyses statistiques ont été effectuées séparément pour les patients ayant suivi le traitement jusqu'au bout et selon l'intention de traiter. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé le logiciel *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, version 11,5. Pour comparer les groupes, ils ont utilisé des analyses de variance (ANOVA) pour mesurer les variables continues et des tests de CHI-carré pour évaluer les variables catégorielles. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée significative. Une puissance de 85 % a été atteinte pour détecter une différence significative entre les groupes pour un effet de 0,30.

Principaux résultats : Au début de l'étude, tous les groupes étaient comparables quant aux caractéristiques démographiques et cliniques. Le taux d'abandon a été faible (7,8 %) et semblable entre les groupes. Entre 86 et 100 % des patients traités dans le groupe metformine et modification des habitudes de vie ont pris 80 % ou plus de leur médicament. Entre 68 et 84 % des patients ont consommé moins de 30 % de leurs calories totales sous forme de lipides, et entre 50 et 57 % ont obtenu des valeurs de VO_{2max} démontrant leur adhésion au programme d'exercices physiques. Entre 88 et 100 % des patients du groupe metformine et du groupe placebo ont pris 80 % ou plus de leur médicament. Entre 61 et 74 % des patients du groupe placebo et modification des habitudes de vie ont consommé moins de 30 % de leurs calories totales sous forme de lipides et entre 55 et 60 % ont adhéré au programme d'exercices physiques. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur le plan de l'observance du traitement médicamenteux et des modifications des habitudes de vie. La mesure de l'observance du traitement médicamenteux et de la diète est basée sur les données rapportées par les patients.

Le poids, l'IMC et le tour de taille ont été significativement réduits dans tous les groupes comparativement au groupe recevant le placebo seul. La perte de poids moyenne a été de 4,7 kg dans le groupe metformine associée aux modifications des habitudes de vie, de 3,2 kg dans le groupe metformine seule, de 1,4 kg dans le groupe modification des habitudes de vie seule, alors que dans le groupe placebo, les patients ont gagné en moyenne 3,1 kg. Quant à l'IMC, le groupe metformine associé aux modifications des habitudes de vie a montré une diminution de 1,8, le groupe metformine seule, une diminution de 1,2, le groupe modifications des habitudes de vie seule, une diminution de 0,5 et le groupe placebo, une augmentation de 1,2. Le tour de taille a diminué en moyenne de 2,0 cm dans le groupe metformine associée aux modifications des habitudes de vie, de 1,3 cm dans le groupe metformine seule, mais a augmenté de 0,1 cm dans le groupe modification des habitudes de vie seule et de 2,2 cm dans le groupe placebo. Les différences entre chaque groupe étaient significatives tant sur le plan de la perte de poids que de la diminution de l'IMC et du tour de taille. Les patients recevant la metformine seule ont montré la diminution la plus marquée de la glycémie à jeun de 0,6 mmol/l. Les patients recevant l'intervention de modification des habitudes de vie en association ou non avec la metformine ont montré une diminution identique de la glycémie à jeun, soit 0,4 mmol/l. Les diminutions de la glycémie à jeun étaient statistiquement significatives dans tous les groupes comparativement au groupe recevant le placebo seul, qui a montré une augmentation de 0,1 mmol/l de la glycémie à jeun. L'insulinémie et l'IRI ont été significativement réduits dans tous les groupes comparativement au groupe recevant le placebo seul.

Le score PANSS n'a pas varié significativement au cours de l'étude pour aucun des groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes sur le plan des effets indésirables.

Conclusion des auteurs : L'intervention sur les habitudes de vie et la prise de metformine, seules ou en association, sont efficaces pour diminuer le poids lié à la prise d'antipsychotiques. La metformine associée à l'intervention sur les habitudes de vie a conduit à la perte de poids la plus marquée. L'administration de metformine seule a été plus efficace que l'intervention sur les habitudes de vie seule pour augmenter la sensibilité à l'insuline et renverser le gain de poids. L'administration de metformine est sans danger et bien tolérée par les patients souffrant de schizophrénie.

Tableau I : Résultats de l'étude Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial

Variable	MHV + Met (N=32)	Met (N=32)	MHV (N=32)	Placebo (N=32)	ANOVA	MHV + Met	MHV + Met vs	MHV + Met vs vs Met	Met vs MHV MHV	Met vs Placebo Placebo	MHV vs Placebo Placebo
Changement absolu (IC 95 %)					Valeur de p						
Poids (kg)	-4,7 (-5,7 à -3,4)	-3,2 (-3,9 à -2,5)	-1,4 (-2,0 à -0,7)	3,1 (2,4 à 3,8)	< 0,001	0,02	0,01	< 0,001	0,004	< 0,001	< 0,001
IMC (kg/m²)	-1,8 (-2,3 à -1,3)	-1,2 (-1,5 à -0,9)	-0,5 (-0,8 à -0,3)	1,2 (0,9 à 1,5)	< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001	0,006	< 0,001	< 0,001
Tour de taille	-2,0 (-2,4 à -1,5)	-1,3 (-1,5 à -1,1)	0,1 (-0,5 à 0,7)	2,2 (1,7 à 2,8)	< 0,001	0,03	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Glycémie à jeûn (mmol/L)	-0,4 (-0,6 à -0,3)	-0,6 (-0,9 à -0,4)	-0,4 (-0,5 à -0,2)	0,1 (0,1 à 0,2)	< 0,001	0,08	0,48	0,006	0,04	< 0,001	0,04
Insulinémie à jeûn (µUI/mL)	13,9 (-17,1 à -10,8)	-12,7 (-15,3 à -10,2)	-2,7 (-4,3 à -1,1)	2,1 (1,0 à 3,2)	< 0,001	0,80	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IRI	-3,6 (-4,4 à -2,7)	-3,5 (-4,4 à -2,7)	-1,0 (-1,5 à -0,5)	0,4 (0,1 à 0,7)	< 0,001	0,98	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

ANOVA : analyse de covariance; IMC : indice de masse corporelle; IRI : index de sensibilité à l'insuline (insulinémie à jeûn (103 µUI/L) X glycémie à jeûn (mg/dl)/404,45 (insulinémie à jeûn (103 µUI/L) X glycémie à jeûn [mmol/L /22,5); Met : metformine; MHV : intervention sur la modification des habitudes de vie.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement entre les quatre groupes à l'étude.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été poursuivi jusqu'au bout ?	NON. Mais le taux de patients ayant poursuivi l'étude jusqu'au bout était élevé, soit 92,2 % et semblable entre les groupes. Au total, cinq patients ont dû abandonner pour cause d'hospitalisation, trois ont été perdus de vue et deux ont été exclus après avoir reçu un diagnostic de diabète <i>de novo</i> .
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. Les analyses statistiques ont été effectuées selon l'intention de traiter. Des analyses complémentaires ont été réalisées pour comparer les groupes. N'ont été inclus dans les résultats que les patients ayant participé à l'étude jusqu'au bout. Les résultats de ces analyses ont été très semblables à ceux des analyses selon l'intention de traiter, mais n'ont pas été présentés par les auteurs.
Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concernés ?	OUI. Pour le traitement médicamenteux, la répartition aléatoire a été effectuée de façon indépendante par un pharmacien chercheur. NON. En ce qui concerne l'intervention sur les habitudes de vie.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI. Aucune des caractéristiques démographiques ou cliniques n'était significativement différente entre les groupes.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche ?	OUI. Pour les patients des quatre groupes, la dose d'antipsychotique ne pouvait être modifiée pendant l'étude. Les seuls médicaments permis étaient le trihexyphénidyle pour traiter les symptômes extrapyramidaux et le lorazépam pour traiter l'insomnie ou l'agitation. Par contre, l'utilisation de ces traitements concomitants n'a pas été rapportée.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?

Le groupe recevant le placebo a montré une augmentation de poids de 4,8 % à la fin des 12 semaines qu'a duré l'étude ($p < 0,05$). L'association de la metformine avec l'intervention sur les habitudes de vie a permis une diminution du poids de 12,1 % ($p < 0,001$), la metformine seule, de 9,7 % ($p < 0,001$) et l'intervention sur les habitudes de vie seule, de 7 % ($p < 0,001$) par rapport au placebo. Les diminutions relatives de l'IMC sont du même ordre. À la fin des 12 semaines qu'a duré l'étude, le groupe placebo démontrait une augmentation significative du tour de taille de 2,2 cm ($p < 0,05$). L'intervention sur les habitudes de vie associée à la prise de metformine a, au contraire, permis de diminuer le tour de taille de 2 cm ($p < 0,001$ par rapport au placebo) et la prise de

metformine seule, de 1,3 cm ($p < 0,001$ par rapport au placebo). L'intervention sur les habitudes de vie seule a quant à elle empêché l'augmentation du tour de taille, mais n'a pas été associée à une diminution de celui-ci ($p < 0,001$ par rapport au placebo). La glycémie à jeun est demeurée stable pendant les 12 semaines qu'a duré l'étude chez les patients du groupe placebo. Dans tous les autres groupes traités, la glycémie à jeun a diminué significativement par rapport à la valeur de base d'environ 0,5 mmol/ ($p < 0,05$ pour tous les groupes).

Quelle est la précision de l'effet évalué ?

Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?

OUI. Les résultats peuvent être appliqués à une population de jeunes patients présentant un premier épisode de schizophrénie et un gain de poids associé à la prise d'antipsychotiques atypiques, soit la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et le sulpiride. Les femmes et les hommes étaient également représentés.

Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été pris en considération ?

OUI. Les effets de la metformine et de l'intervention sur les habitudes de vie ont été mesurés tant en monothérapie qu'en association. Les variables mesurées étaient associées à des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, soit le poids, l'IMC, le tour de taille, la glycémie à jeun, l'insulinémie et l'IRI. L'effet des traitements sur la symptomatologie de la schizophrénie et les effets indésirables des traitements ont aussi été mesurés.

Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs ?

OUI. L'association des modifications des habitudes de vie avec la prise de metformine permet de renverser le gain de poids associé aux antipsychotiques de façon plus efficace que chacun de ces traitements pris séparément. La metformine s'est révélée plus efficace que la modification des habitudes de vie seule et que le placebo pour renverser le gain de poids lié aux antipsychotiques, ce qui en fait une option de traitement intéressante pour les patients inobservants des modifications des habitudes de vie.

Discussion

Le gain de poids causé par les antipsychotiques est un problème majeur chez les patients atteints de schizophrénie. Les antipsychotiques atypiques semblent avoir une influence sur différentes composantes de la régulation du poids corporel. Ils stimuleraient l'appétit par leur effet antagoniste sur les récepteurs histaminergiques H1 et adrénergiques alpha-1¹. Par un mécanisme encore inconnu, ils favoriseraient également l'accumulation des graisses, et certaines données préliminaires laissent entendre qu'ils réduiraient la dépense énergétique¹. En plus de compromettre l'observance au traitement, le gain de poids est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires dans cette population déjà exposée à un risque élevé^{2,3}. Actuellement, les options possibles pour renverser le gain de poids lié aux antipsychotiques atypiques sont la modification des habitudes de vie ou la modification du traitement antipsychotique lorsque cette solution est envisageable^{2,4-7}. Aucun médicament n'est officiellement indiqué pour le traitement du gain de poids causé par les antipsychotiques, et les données provenant d'essais cliniques de qualité appuyant l'efficacité de certains médicaments, dont la metformine, sont rares. La majorité des études mesurant l'efficacité de la metformine pour diminuer le poids n'ont pas été menées dans une population atteinte de maladie psychiatrique ni traitée avec un antipsychotique. Ces études ont montré une diminution du poids d'environ 2 kg et une diminution de l'incidence du diabète sur une période d'un an à trois ans^{6,8}. Deux études menées auprès d'enfants et d'adolescents présentant un gain de poids lié

à la prise d'olanzapine, de rispéridone ou de quetiapine, ont montré que la metformine stabilisait ou diminuait le poids de 0,13 à 2,93 kg^{9,10}.

Une réduction de 5 % du poids de base est suffisante pour diminuer le risque de développer un diabète, de l'hypertension artérielle et une dyslipidémie, qui sont des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire¹¹. Dans la présente étude, l'association d'une intervention sur la modification des habitudes de vie avec la prise de metformine pendant 12 semaines a été associée à une réduction de 7,3 % du poids de base, et la prise de metformine seule, à une réduction de 4,9 % du poids de base. Ces deux traitements ont donc un effet cliniquement significatif. L'intervention sur les habitudes de vie appliquée seule pendant 12 semaines a permis une réduction de 2,2 % du poids de base. Il est possible qu'à plus long terme, la réduction du poids entraînée par cette intervention devienne plus importante.

Selon les auteurs de l'étude, le premier choix de traitement pour les patients atteints de schizophrénie et présentant un gain de poids lié aux antipsychotiques serait l'association d'une intervention sur la modification des habitudes de vie avec la prise de metformine. Chez les patients inobservants des modifications des habitudes de vie ou présentant des contre-indications à leur application, la metformine seule serait la meilleure option.

Toutefois, cette étude a été menée auprès d'un petit nombre de patients seulement ($n = 128$) et présente des

limites empêchant la généralisation des résultats à toute la population atteinte de schizophrénie. Les patients inclus étaient jeunes (âge moyen : 26 ans), avaient un poids normal (poids moyen : 64,6 kg; IMC moyen : 24,5) et recevaient un seul antipsychotique à des doses relativement faibles. Il s'agissait d'une population chinoise différente de la population nord-américaine, qui est d'emblée plus corpulente. Les patients présentant des comorbidités psychiatriques ou des antécédents d'abus de substances ont été exclus, ce qui représente une proportion importante des patients atteints de schizophrénie. Les patients étaient placés sous la supervision d'un autre adulte pendant toute la durée de l'étude, ce qui a pu augmenter l'observance aux traitements, notamment en ce qui concerne l'application des modifications des habitudes de vie, qui étaient assez contraignantes. Il est aussi important de souligner le fait que tous les antipsychotiques atypiques ne présentent pas la même susceptibilité à induire un gain de poids. Parmi les antipsychotiques utilisés dans l'étude de Wu et coll., la clozapine et l'olanzapine induisent fréquemment un gain de poids qui ne dépendrait pas de la dose. La clozapine induit un gain de poids de l'ordre de 4,45 à 10,9 kg et l'olanzapine, de 4,15 kg¹. La risperidone occasionne un risque modéré de gain de poids, probablement dépendant de la dose, et de l'ordre de 2,1 à 6,6 kg alors que le sulpiride, un antipsychotique atypique qui n'est pas commercialisé au Canada actuellement, aurait plutôt un effet neutre sur le poids¹. On peut se questionner sur la pertinence d'avoir inclus ce dernier antipsychotique dans l'étude et sur l'impact qu'il a pu avoir sur les résultats, puisque 21 % des patients inclus étaient traités avec ce médicament.

Cette étude présente par ailleurs des résultats encourageants concernant l'efficacité d'une intervention sur les habitudes de vie et de la metformine, seules ou en association, pour réduire le gain de poids et la résistance à l'insuline liés à la prise d'antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie. La prise de metformine n'a pas été associée à une incidence accrue d'effets indésirables et paraît être sans danger pour cette population. Plusieurs questions restent toutefois en suspens. La réduction de poids entraînée par la metformine est-elle

dépendante de la dose ? Combien de temps doit-on poursuivre l'administration de la metformine ? Est-ce que l'effet se maintient après l'arrêt du traitement ? À long terme, quelle intervention est la plus bénéfique en termes de réduction du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ? D'autres études seront nécessaires afin de définir clairement la place des interventions étudiées dans le traitement du gain de poids causé par les antipsychotiques atypiques.

Pour toute correspondance :

Mireille Faubert

Département de pharmacie

Centre hospitalier Robert Giffard

2601, chemin de la Canardière

Beauport (Québec) G1J 2G3

Téléphone : 418 663-4850

Télécopieur : 418 663-9774

Courriel : mirella_faubert_chrg@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Batista T, Elfkih Y, Uzcategui E, Sandia I, Talamo E et coll. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008;22:477-95.
2. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 7):32-7.
3. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE et coll. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001;101:277-88.
4. Birt J. Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:49-58.
5. Fenton WS, Chavez MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:1697-704.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et coll. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
7. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:324-32.
8. Fontbonne A, Charles MA, Juhán-Vágue I, Bard JM, André P, Isnard F et coll. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *BIGPRO Study Group. Diabetes Care* 1996;19:920-6.
9. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002;159:655-7.
10. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-9.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et coll. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl J Med* 2001;344:1343-50.