

# Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Janvier-Mars 2025

## Comité de rédaction

### Éditeurs :

Nicolas Dugré  
Pharm. D., M. Sc., BCACP  
Sébastien Dupuis  
Pharm. D., M. Sc.

### Traduction anglaise :

Daniel Palladino  
Pharm. D.

### Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau  
Québécois des Pharmaciens  
(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

### Membres :

Diane Duchesne  
B. Pharm., M. Sc.  
Camille Gauthier  
Pharm. D., M. Sc.  
Anne-Marie Lévesque  
Pharm. D., M. Sc., BCCCP  
Josée Mainville  
B. Pharm.  
Valérie Phaneuf  
B. Pharm.  
Cynthia Vachon  
B. Pharm., M. Sc.

### Secrétariat :

Céline Bourget

Prédiabète : sucré sur le papier, amer dans les faits ! / Prediabetes: Sweet on Paper, Bitter in Practice! ..... 2-3  
La metformine dans la prise en charge du gain de poids induit par les antipsychotiques atypiques en pédopsychiatrie / Metformin in the Management of Weight Gain Induced by Atypical Antipsychotics in Child and Adolescent Psychiatry ..... 4-9

## Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information désuète, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

## Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

## Prédiabète : sucré sur le papier, amer dans les faits !

Philippe Phan, candidat au Pharm. D.

Introduit en 1997 dans les lignes directrices américaines<sup>1</sup>, le prédiabète est défini comme une étape intermédiaire caractérisée par des glycémies élevées, mais inférieures au seuil diagnostique du diabète. Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'utilité d'un traitement pharmacologique afin de prévenir le diabète de type 2, dans le but de potentiellement réduire les complications associées.

L'étude DPP en 2002 a évalué la metformine (850 mg BID sur 2,8 ans) et a démontré une réduction du risque de diabète (HbA1c  $\geq$  6,5%), avec 7,8 cas par 100 personnes-années contre 11,0 dans le groupe placebo et 4,8 dans le groupe intervention sur les habitudes de vie.<sup>2</sup> Après 10 ans, la metformine a retardé le diagnostic de diabète d'environ 2 ans.<sup>2</sup> Ces bénéfices s'alignent avec ceux d'une revue systématique Cochrane<sup>3</sup>, qui suggère aussi une plus grande efficacité des mesures non-pharmacologiques intensives. D'autres agents, tels que l'acarbose dans l'étude STOPP-NIDDM, la rosiglitazone dans l'étude DREAM et la pioglitazone dans l'étude ACT NOW, ont montré une réduction de la progression vers le diabète, sans toutefois diminuer le risque de complications.<sup>4</sup>

Les analogues du GLP-1 ont aussi été évalués en prédiabète. Le liraglutide utilisé durant 160 semaines dans l'étude SCALE<sup>4</sup> et le sémaglutide utilisé durant 68 semaines dans l'étude STEP-1<sup>5</sup> ont diminué le taux de progression vers le diabète avec des NNT de 25 et 40, respectivement. Plus récemment, l'étude SELECT a montré des bénéfices cardiovasculaires du sémaglutide chez des non-diabétiques et des prédiabétiques en prévention secondaire.<sup>6</sup>

Plus récemment, l'étude SURMOUNT-1<sup>7</sup> a évalué l'efficacité du tirzépate (5, 10, 15 mg SC par semaine durant 176 semaines) pour la perte de poids chez, notamment, 856 prédiabétiques (HbA1c entre 5,7 et 6,4%) en surpoids. Dans une analyse secondaire, le tirzépate a diminué le taux de progression vers le diabète (1,3% versus 13% avec le placebo; NNT = 9). Après 17 semaines d'arrêt du tirzépate, une reprise de poids moyenne de 7% a été observée, 15% des patients normoglycémiques sont redevenus prédiabétiques et 1% des patients ont été nouvellement diagnostiqués avec le diabète.

### Notre avis

Les études montrent une réduction du risque de progression de prédiabète vers le diabète avec l'utilisation précoce des hypoglycémisants, mais l'absence de bénéfices cliniques, l'augmentation du fardeau médicamenteux, la hausse des coûts ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables rendent fort discutable l'utilisation des antidiabétiques en prédiabète. À ce jour, les interventions axées sur les changements d'habitudes de vie, notamment pour favoriser la perte de poids, semblent constituer la stratégie la plus intéressante et la plus durable pour prévenir le diabète.

### Références

1. American Diabetes Association. Diabetes Care 2000; 23(8):1108–1112.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
3. Madsen K, Chi Y, Metzendorf M, et coll. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12; CD008558.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes. 2018; 42 (Suppl 1):S1-S325.
5. Wilding J, Batterham R, Calanna S, et coll. N Engl J Med. 2021;384:989-1002.
6. Lincoff A, Brown-Frandsen K, Colhoun H, et coll. N Engl J Med 2023;389:2221-2232.
7. Jastreboff A, le Roux C, Stefanski A, et coll. N Engl J Med. 2024.

## Prediabetes: Sweet on Paper, Bitter in Practice!

Philippe Phan, Pharm. D. student

Introduced in American guidelines in 1997,<sup>1</sup> prediabetes is defined as an intermediary stage characterized by elevated blood sugar levels, but below the diagnostic threshold for diabetes. Several studies have attempted to evaluate the usefulness of pharmacological treatment to prevent type 2 diabetes, with the aim of potentially reducing associated complications.

The 2002 DPP study evaluated metformin (850 mg BID over 2.8 years) and demonstrated a reduction in the risk of diabetes (HbA1c  $\geq$  6.5%), with 7.8 cases per 100 person-years compared to 11.0 in the placebo group and 4.8 in the lifestyle intervention group.<sup>2</sup> After 10 years, metformin delayed the diagnosis of diabetes by approximately 2 years.<sup>2</sup> These benefits are consistent with those of a Cochrane systematic review,<sup>3</sup> which also suggests greater effectiveness of intensive non-pharmacological measures. Other agents, such as acarbose in the STOPP-NIDDM study, rosiglitazone in the DREAM study, and pioglitazone in the ACT NOW study, have shown a reduction of progression to diabetes, but without reducing the risk of complications.<sup>4</sup>

GLP-1 analogs have also been evaluated in prediabetes. Liraglutide used for 160 weeks in the SCALE study<sup>4</sup> and semaglutide used for 68 weeks in the STEP-1<sup>5</sup> study reduced the rate of progression to diabetes, with an NNT of 25 and 40, respectively. More recently, the SELECT study demonstrated cardiovascular benefits of semaglutide in non-diabetics and prediabetics in secondary prevention.<sup>6</sup>

More recently, the SURMOUNT-1<sup>7</sup> study evaluated the efficacy of tirzepatide (5, 10, 15 mg SC weekly for 176 weeks) for weight loss in 856 overweight prediabetics (HbA1c between 5.7% and 6.4%). In a secondary analysis, tirzepatide reduced the rate of progression to diabetes (1.3% versus 13% with placebo; NNT = 9). At 17 weeks following tirzepatide discontinuation, a mean weight regain of 7% was observed, 15% of normoglycemic patients reverted to a prediabetic status, and 1% of patients were newly diagnosed with diabetes.

### Our opinion

Studies show a reduction in the risk of progression from prediabetes to diabetes with early use of hypoglycemic agents, but the lack of clinical benefits, the increased medication burden, the rising costs, and the risk of drug interactions and adverse effects make the use of antidiabetic agents in prediabetes highly questionable. To date, interventions focused on lifestyle changes, particularly to promote weight loss, appear to be the most effective and sustainable strategy for preventing diabetes.

### References

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1108–1112
2. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
3. Madsen K, Chi Y, Metzendorf M, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12; CD008558.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018; 42 (Suppl 1): S1-S325.
5. Wilding J, Batterham R, Calanna S, et al. *N Engl J Med.* 2021; 384: 989-1002.
6. Lincoff A, Brown-Frandsen K, Colhoun H, et al. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-2232
7. Jastreboff A, le Roux C, Stefanski A, et al. *N Engl J Med.* 2024.

## La metformine dans la prise en charge du gain de poids induit par les antipsychotiques atypiques en pédopsychiatrie

Amal Basri, candidate au Pharm. D.

La prise de poids est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la prise des antipsychotiques atypiques (APA).<sup>1,2</sup> Cet effet est particulièrement préoccupant chez les enfants et les adolescents en raison de ses conséquences à long terme sur la santé physique, ainsi que sur leur adhésion au traitement.<sup>1,2</sup>

Selon un sondage publié en 2020 dans le *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, la prise de poids liée aux antipsychotiques constitue un obstacle majeur à l'adhésion au traitement chez les enfants et les adolescents.<sup>2</sup> Ainsi, sur les 225 jeunes ayant répondu au sondage, 61,5 % de ceux-ci étaient favorables à fortement envisager un traitement supplémentaire pour gérer la prise de poids dès l'initiation de l'APA, comparativement à leurs parents et aux cliniciens.<sup>2</sup>

En psychiatrie, et plus particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, plusieurs études récentes se sont intéressées à la place de la metformine pour limiter le gain de poids associé à la prise des APA, notamment les essais cliniques **IMPACT** (*Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment*) et **MOBILITY** (*Metformin for Overweight and Obese Children With Bipolar Spectrum Disorders Treated With Second-Generation Antipsychotics*).<sup>1,3</sup>

L'étude **MOBILITY** est une étude ouverte randomisée contrôlée (1565 participants randomisés) comparant l'efficacité d'un programme éducatif seul (**LIFE**) à la metformine en plus du programme éducatif (**MET+LIFE**). Les participants devaient avoir un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq$  au 85<sup>e</sup> rang centile (donc, en surpoids ou obèses), un diagnostic d'un trouble dans le spectre bipolaire et étaient âgés en moyenne de 13,9 ans.<sup>4</sup> Le programme éducatif consistait à faire de l'éducation aux participants et leurs familles au sujet d'un régime alimentaire sain et de l'activité physique, en s'appuyant sur les informations fournies par un nutritionniste.<sup>4</sup>

Les résultats ont montré qu'à 6 mois, le score-z de l'IMC (le « BMI z-score » est un paramètre ajusté selon l'âge et le sexe)<sup>3,4</sup> a diminué de  $-0.09 \pm 0.46$  dans le groupe **MET+LIFE** et de  $0.00 \pm 0.42$  dans le groupe **LIFE**. À 24 mois, le score-z de l'IMC a diminué de  $-0.21 \pm 1.11$  dans le groupe **MET+LIFE** et de  $-0.12 \pm 1.01$  dans le groupe **LIFE**.<sup>4</sup>

À noter qu'un score-z de l'IMC égal à 0 correspond à la moyenne de la population. Une valeur de 1 signifie que l'IMC est une déviation standard au-dessus de la normale (ce qui indique un surpoids). Puis, un score-z de l'IMC de 2 et de 3 correspond à de l'obésité et de l'obésité grave, respectivement.

Ainsi, comparativement aux jeunes ayant suivi uniquement le programme éducatif (**LIFE**), ceux ayant reçu de la metformine et suivis le programme éducatif (**MET+LIFE**) ont montré une réduction plus importante de leur score-z de l'IMC à 6 mois (IC95% ;  $p < 0,001$ ) et à 24 mois (IC95% ;  $p = 0,044$ ).<sup>4</sup> Bien que l'effet de la metformine soit modeste, les jeunes l'ayant utilisée ont connu une plus grande amélioration de la qualité de vie selon ce qui est rapporté par les soignants à 24 mois ( $p = 0,030$ ).<sup>5</sup>

L'étude **IMPACT** incluait 127 participants, également avec un IMC  $\geq$  au 85<sup>e</sup> rang centile (donc, soit en surpoids ou obèses) et âgés en moyenne de 13,7 ans.<sup>1</sup> Les participants devaient avoir un diagnostic de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression psychotique. Ils devaient aussi recevoir une dose stable d'antipsychotique

depuis au moins 30 jours. Il s'agissait d'une étude ouverte randomisée avec trois groupes ayant tous suivis le programme éducatif : un groupe suivant uniquement le programme éducatif (*CONTROL*), un groupe recevant de la metformine (*MET*), et un groupe dans lequel les participants ont changé d'antipsychotique pour de l'aripirazole ou de la perphénazine (*SWITCH*).<sup>1</sup>

Le programme éducatif consistait à faire de l'éducation aux participants au sujet de la nutrition et l'activité physique, en plus d'un suivi régulier du poids.<sup>1</sup> Les résultats ont montré que le score-z de l'IMC a diminué de manière significative dans les groupes *MET* (12 semaines :  $-0,03 \pm 0,01$ ,  $p=0,019$  et 24 semaines :  $-0,09 \pm 0,03$ ,  $p=0,002$ ) et *SWITCH* (12 semaines :  $-0,05 \pm 0,02$ ,  $p=0,008$  et 24 semaines :  $-0,11 \pm 0,04$ ,  $p=0,003$ ).<sup>1</sup> En revanche, dans le groupe *CONTROL*, le score-z de l'IMC a augmenté (12 semaines :  $+0,03 \pm 0,01$  et 24 semaines :  $+0,04 \pm 0,03$ ), sans différence significative.<sup>1</sup> Les réductions des scores-z de l'IMC des groupes *MET* et *SWITCH* étaient pour les deux groupes supérieures au groupe *CONTROL* ( $p=0,002$ ) à 12 et 24 semaines, tandis que les scores-z de l'IMC des groupes *MET* et *SWITCH* ne différaient pas entre eux.

Toutefois, il est important de noter que cette étude était de courte durée, soit 6 mois. De plus, les patients traités avec plus d'un antipsychotique et ceux traités avec de la clozapine ont été exclus de l'étude.<sup>1</sup>

Bien que la metformine ait démontré son efficacité dans la réduction du gain de poids, peu de différences significatives ont été observées au niveau des autres paramètres métaboliques dans l'étude **IMPACT**.<sup>1</sup> Les paramètres métaboliques (à jeun) suivis étaient : la glycémie, l'insulinémie, les triglycérides, le cholestérol total, les HDL, les LDL, l'HbA1c et la protéine C-réactive.<sup>1</sup> La glycémie à jeun a montré une diminution statistiquement significative dans le groupe *MET* ( $p=0,001$ ) et dans le groupe *SWITCH* ( $p=0,036$ ) à 12 semaines.<sup>1</sup> Le groupe *MET* a également montré des réductions significatives de l'HbA1c ( $p=0,028$ ) à 24 semaines.<sup>1</sup>

Les doses ciblées dans ces deux études varient. Dans l'étude **MOBILITY**, le protocole proposé d'augmentation de la dose de la metformine s'étirait sur 8 semaines jusqu'à atteindre une dose de 1,5 g/jour (< 50 kg) et de 2 g/jour ( $\geq 50$  kg).<sup>3</sup>

Dans l'étude **IMPACT**, les doses cibles étaient les suivantes : pour les participants ayant un poids < 50 kg, 1 g/jour ; entre 50 et 70 kg, 1,5 g/jour ; et pour ceux ayant un poids de plus de 70 kg, 2 g/jour.<sup>1</sup> Les doses cibles devaient être atteintes en 4-6 semaines.<sup>1</sup> À la semaine 12, la majorité des participants avaient pu atteindre leur dose cible de metformine.

Au niveau des effets indésirables, les effets gastro-intestinaux ont été significativement plus fréquents dans les groupes recevant de la metformine.<sup>1,5</sup> Cependant, dans l'étude **IMPACT**, malgré la survenue de ces effets secondaires, la metformine n'a pas été associée à un taux d'abandon de traitement plus élevé en raison d'effets indésirables.<sup>1</sup>

**Est-il possible d'initier la metformine en prévention du gain de poids afin d'éviter les conséquences associées ?** Il existe peu d'études portant sur une telle utilisation de la metformine, c'est-à-dire lorsqu'elle est initiée avant ou en concomitance avec l'administration d'un antipsychotique. En effet, dans les études **IMPACT** et **MOBILITY** les participants prenaient déjà un antipsychotique avant l'initiation de la metformine.<sup>1,3</sup>

**Des nouvelles lignes directrices** sur l'utilisation de la metformine pour la prévention du gain de poids induit par les antipsychotiques, publiées par un comité d'experts internationaux (psychiatres, entre autres),



recommandent d'initier la metformine en même temps que les antipsychotiques associés à un risque élevé de prise de poids, tels que l'olanzapine ou la clozapine.<sup>6</sup>

Ils suggèrent aussi que la metformine soit initiée de façon concomitante à la rispéridone, la quétiapine ou la palipéridone chez les jeunes âgés de 10 à 25 ans.<sup>6</sup> Également, ces experts recommandent que chez les jeunes, au cours de la première année de traitement avec tous APA, la metformine devrait être débutée si une augmentation de >3% du poids corporel de base est observée (en dehors de la trajectoire attendue d'augmentation du poids pour un jeune en croissance).<sup>6</sup> Cependant, ces recommandations se basent sur des études ayant un niveau d'évidence faible, entre autres, en raison de la courte durée de suivi et des petites tailles des échantillons.<sup>6</sup>

Selon ce guide, l'initiation de la metformine façon concomitante à l'APA pourrait limiter un gain de poids de 3 à 5 kg.<sup>6</sup>

### Notre avis

Dans l'année qui suit le début d'un APA, jusqu'à 80 % des personnes souffrant d'un premier épisode psychotique connaîtront une prise de poids cliniquement significative.<sup>6</sup> Ainsi, l'utilisation de la metformine dès l'initiation de la clozapine et de l'olanzapine **doit être envisagée**, même en pédopsychiatrie. L'emploi de celle-ci (avec les autres APA) **dès les premières semaines ou mois d'un premier épisode** psychotique/trouble bipolaire est également à considérer, notamment s'il y a un gain de poids élevé et rapide.

Finalement, les résultats des études **IMPACT** et **MOBILITY** appuient l'affirmation soutenue par plusieurs auteurs : les bénéfiques d'utiliser la metformine l'emportent sur les risques chez la majorité des jeunes sous antipsychotique atypique.<sup>1,3,6</sup>

### Références

1. Correll CU, Sikich Linmarie Reeves G et coll. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry* 2020;19:69–80.
2. Klein CC, Topalian AG, Starr B, et coll. The Importance of Second-Generation Antipsychotic-Related Weight Gain and Adherence Barriers in Youth with Bipolar Disorders: Patient, Parent, and Provider Perspectives *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020;30(6):376-380.
3. Welge JA, Correll CU, Sorter MT, et coll. Metformin for Overweight and Obese Children With Bipolar Spectrum Disorders Treated With Second-Generation Antipsychotics (MOBILITY): Protocol and Methodological Considerations for a Large Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAACAP Open.* 2023;1(1):60-73.
4. National Library Medicine. [En ligne]. Metformin for Overweight and Obese Children with Bipolar Spectrum Disorders (MOBILITY). 2025. [Cité le 9 avril 2025]. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515773?locStr=Cincinnati,%20OH&country=United%20States&state=Ohio&city=Cincinnati&cond=Bipolar%20Disorder&intr=Metformin&rank=1&tab=results#results-overview>
5. University of Cincinnati College of Medicine. [En ligne]. Cincinnati : 2025. MOBILITY. Professional Abstract. [Cité le 9 avril 2025]. Disponible : <https://med.uc.edu/landing-pages/mobility>
6. Carolan A, Hynes-Ryan C, Agarwal SM, et coll. Metformin for the Prevention of Antipsychotic-Induced Weight Gain: Guideline Development and Consensus Validation, *Schizophrenia Bulletin*, 2024. Disponible : <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae205>

## Metformin in the Management of Weight Gain Induced by Atypical Antipsychotics in Child and Adolescent Psychiatry

Amal Basri, student in pharmacy

Weight gain is one of the most frequently reported adverse effects associated with the use of atypical antipsychotics (AAPs).<sup>1,2</sup> This effect is of particular concern in children and adolescents due to its long-term consequences on physical health, as well as their adherence to treatment.<sup>1,2</sup>

According to a 2020 survey published in the *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, antipsychotic-related weight gain is a major barrier to treatment adherence in children and adolescents.<sup>2</sup> In fact, of the 225 youth who responded to the survey, 61.5% were more likely than their parents and clinicians to strongly consider additional treatment to manage weight gain upon initiation of AAPs.<sup>2</sup>

In psychiatry, and more specifically in children and adolescents, several recent studies have examined the role of metformin in limiting weight gain associated with AAPs, including the clinical trials **IMPACT** (*Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment*) and **MOBILITY** (*Metformin for Overweight and Obese Children With Bipolar Spectrum Disorders Treated With Second-Generation Antipsychotics*).<sup>1,3</sup>

The **MOBILITY** study is an open-label, randomized, controlled trial (1565 randomized participants) comparing the efficacy of an educational program alone (*LIFE*) to metformin plus educational program (*MET+LIFE*). Participants were required to have a body mass index (BMI)  $\geq$  the 85<sup>th</sup> percentile (i.e. overweight or obese), a diagnosis of a bipolar spectrum disorder, and had a mean age of 13.9 years.<sup>4</sup> The educational program consisted of educating participants and their families about a healthy diet and physical activity, based on information provided by a nutritionist.<sup>4</sup>

Results showed that at 6 months, the BMI Z-score (which is an age- and sex-adjusted parameter)<sup>3,4</sup> decreased by  $-0.09 \pm 0.46$  in the *MET + LIFE* group and by  $0.00 \pm 0.42$  in the *LIFE* group. At 24 months, the BMI Z-score decreased by  $-0.21 \pm 1.11$  in the *MET + LIFE* group and by  $-0.12 \pm 1.01$  in the *LIFE* group.<sup>4</sup>

Note that a BMI Z-score of 0 corresponds to the population mean. A value of 1 means that the BMI is one standard deviation above normal (indicating overweight). A BMI Z-score of 2 and 3 corresponds to obesity and severe obesity, respectively.

Therefore, compared to youth who followed only the educational program (*LIFE*), those who received metformin and followed the educational program (*MET+LIFE*) showed a greater reduction in their BMI Z-score at 6 months (95% CI;  $p < 0.001$ ) and at 24 months (95% CI;  $p = 0.044$ ).<sup>4</sup> Although the effect of metformin was modest, youth who used it experienced a greater improvement in quality of life as reported by caregivers at 24 months ( $p = 0.030$ ).<sup>5</sup>

The **IMPACT** study included 127 participants, also with a BMI  $\geq$  the 85<sup>th</sup> percentile (i.e., either overweight or obese) and a mean age of 13.7 years.<sup>1</sup> Participants were required to have a diagnosis of schizophrenia, bipolar disorder or psychotic depression. They also had to be on a stable dose of antipsychotic medication for at least 30 days. This was a randomized, open-label study with three groups that all received the educational program: one group receiving only the educational program (*CONTROL*), one group receiving metformin (*MET*), and one group where participants switched their antipsychotic to aripiprazole or perphenazine (*SWITCH*).<sup>1</sup>

The educational program consisted of educating participants about nutrition and physical activity, in addition to regular weight monitoring.<sup>1</sup> Results showed that BMI Z-score decreased significantly in both *MET* (12 weeks:  $-0.03 \pm 0.01$ ,  $p=0.019$  and 24 weeks:  $-0.09 \pm 0.03$ ,  $p=0.002$ ) and *SWITCH* (12 weeks:  $-0.05 \pm 0.02$ ,  $p=0.008$  and 24 weeks:  $-0.11 \pm 0.04$ ,  $p=0.003$ ).<sup>1</sup> In contrast, in the *CONTROL* group, the BMI Z-score increased (12 weeks:  $+0.03 \pm 0.01$  and 24 weeks:  $+0.04 \pm 0.03$ ), with no significant difference.<sup>1</sup> The reductions in BMI Z-scores in the *MET* and *SWITCH* groups were greater for both groups than in the *CONTROL* group ( $p=0.002$ ) at 12 and 24 weeks, while the BMI Z-scores in the *MET* and *SWITCH* groups did not differ between them.

However, it is important to note that this study was of short duration, lasting 6 months. Additionally, patients treated with more than one antipsychotic and those treated with clozapine were excluded from the study.<sup>1</sup>

Although metformin has demonstrated efficacy in reducing weight gain, few significant differences were observed in other metabolic parameters in the **IMPACT** study.<sup>1</sup> The metabolic parameters (fasting) that were monitored include: glycemia, blood insulin levels, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL, HbA1c, and C-reactive protein.<sup>1</sup> Fasting glucose showed a statistically significant decrease in the *MET* group ( $p=0.001$ ) and in the *SWITCH* group ( $p=0.036$ ) at 12 weeks.<sup>1</sup> The *MET* group also showed significant reductions in HbA1c ( $p=0.028$ ) at 24 weeks.<sup>1</sup>

The target doses in these two studies varied. In the **MOBILITY** study, the proposed metformin dose escalation protocol extended over 8 weeks to reach a dose of 1.5 g/day ( $< 50$  kg) and of 2 g/day ( $\geq 50$  kg).<sup>3</sup>

In the **IMPACT** study, the target doses were: for participants weighing  $< 50$  kg, 1 g/day; between 50 and 70 kg, 1.5 g/day; and for those weighing more than 70 kg, 2 g/day.<sup>1</sup> Target doses were to be reached within 4-6 weeks.<sup>1</sup> By week 12, the majority of participants had reached their target metformin dose.

Regarding adverse effects, gastrointestinal side effects were significantly more common in the metformin groups.<sup>1,5</sup> However, in the **IMPACT** study, despite the occurrence of these side effects, metformin was not associated with a higher treatment discontinuation rate due to adverse effects.<sup>1</sup>

**Is it possible to initiate metformin for weight gain prevention in order to avoid associated consequences?** There are few studies investigating this use of metformin, i.e. when it is initiated before or along with an antipsychotic. In fact, in the **IMPACT** and **MOBILITY** studies, participants were already taking an antipsychotic before initiating metformin.<sup>1,3</sup>

**New guidelines** on the use of metformin for the prevention of antipsychotic-induced weight gain, published by a committee of international experts (psychiatrists, among others), recommend initiating metformin concurrently with antipsychotics associated with a high risk of weight gain, such as olanzapine or clozapine.<sup>6</sup>

They also suggest that metformin be initiated along with risperidone, quetiapine, or paliperidone in youth aged 10 to 25 years.<sup>6</sup> Furthermore, these experts recommend that in youth, during the first year of treatment with any AAP, metformin should be initiated if an increase of  $> 3\%$  in baseline body weight is observed (outside the expected trajectory of weight gain for growing youth).<sup>6</sup> However, these recommendations are based on studies with a low level of evidence, due in part to the short follow-up period and small sample sizes.<sup>6</sup>

According to this guide, initiating metformin along with AAP could limit weight gain by 3 to 5 kg.<sup>6</sup>

### Our opinion

In the year following the start of an AAP, up to 80% of people suffering from a first psychotic episode will experience clinically significant weight gain.<sup>6</sup> Therefore, the use of metformin upon initiation of clozapine and



olanzapine **should be considered**, even in child and adolescent psychiatry. Its use (along with other AAPs) **as of the first weeks or months following a first** psychotic/bipolar disorder episode should also be considered, particularly if there is significant and rapid weight gain.

Finally, the results of the **IMPACT** and **MOBILITY** studies support the assertion made by several authors: the benefits of using metformin outweigh the risks in the majority of young people taking atypical antipsychotics. <sup>1,3,6</sup>

## References

1. Correll CU, Sikich Linmarie Reeves G et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry* 2020;19:69–80.
2. Klein CC, Topalian AG, Starr B, et al. The Importance of Second-Generation Antipsychotic-Related Weight Gain and Adherence Barriers in Youth with Bipolar Disorders: Patient, Parent, and Provider Perspectives *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(6):376-380.
3. Welge JA, Correll CU, Sorter MT, et al. Metformin for Overweight and Obese Children With Bipolar Spectrum Disorders Treated With Second-Generation Antipsychotics (MOBILITY): Protocol and Methodological Considerations for a Large Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAACAP Open*. 2023;1(1):60-73.
4. National Library Medicine. Metformin for Overweight and Obese Children with Bipolar Spectrum Disorders (MOBILITY). 2025. Available at : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515773?locStr=Cincinnati,%20OH&country=United%20States&state=Ohio&city=Cincinnati&cond=Bipolar%20Disorder&intr=Metformin&rank=1&tab=results#results-overview>
5. University of Cincinnati College of Medicine. Professional Abstract. MOBILITY. Available at : <https://med.uc.edu/landing-pages/mobility>
6. Carolan A, Hynes-Ryan C, Agarwal SM, et al. Metformin for the Prevention of Antipsychotic-Induced Weight Gain: Guideline Development and Consensus Validation, *Schizophrenia Bulletin*, 2024. Available at : <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae205>