
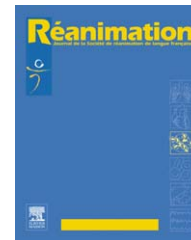




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge

Metformin poisoning: Mechanisms of toxicity and management

F. Fourrier^{a,*,b}, A. Seidowsky^{a,b}

^a Service de réanimation polyvalente, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^b Département universitaire de réanimation et urgences médicales, université de Lille-2, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 10 mai 2010 ; accepté le 17 mai 2010

Disponible sur Internet le 10 juin 2010

MOTS CLÉS

Diabète ;
 Metformine ;
 Acidose lactique ;
 Intoxication ;
 Insuffisance
 hépatique ;
 Pharmacocinétique ;
 Facteurs
 pronostiques ;
 Hémodialyse

KEYWORDS

Metformin ;
 Intoxication ;
 Lactic acidosis ;

Résumé Les intoxications par la metformine peuvent être accidentelles ou volontaires et survenir ou non chez un diabétique traité par biguanide. Le plus souvent l'intoxication est liée à un surdosage secondaire au non respect des contre-indications du médicament ou induit par une perturbation acquise de son métabolisme. L'insuffisance rénale est le facteur principal pouvant conduire à un surdosage. Les intoxications volontaires sont très rares. L'acidose lactique associée à la metformine est la complication majeure de l'intoxication. Ces différentes conditions d'anamnèse induisent des situations cliniques variables et un pronostic radicalement différent selon qu'il existe ou non une pathologie grave ayant induit le surdosage. Ainsi les intoxications volontaires sur terrain sain sont exceptionnellement mortelles alors que les acidoses lactiques survenant chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou victimes d'agressions systémiques sont grevées d'une mortalité très élevée, supérieure à 50%. Le mécanisme de l'hyperlactatémie induite par la metformine est complexe et multifactoriel, mais essentiellement secondaire à la perturbation de la respiration mitochondriale hépatique. Le traitement curatif repose sur l'épuration extrarénale précoce par hémodialyse ou hémodiafiltration qui permet l'élimination du médicament et la correction de l'acidose. Les données pharmacocinétiques justifient une durée d'épuration prolongée.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Severe lactic acidosis is the major complication of metformin poisoning, either intentional or incidental. It usually occurs when a precipitating disease induces an acute renal failure resulting in the drug accumulation. Voluntary intoxication has been rarely reported. The effect of metformin on the mitochondrial respiratory function explains the increase in liver lactate production and the subsequent acidosis. Outcome of lactic acidosis is uniformly favorable after intentional metformin overdose provided the drug being removed by extrarenal support.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.fourrier@chru-lille.fr (F. Fourrier).

Pharmacokinetics;
Prognosis;
Liver dysfunction;
Hemodialysis

The vital prognosis is mainly influenced by the occurrence of multiple organ dysfunction, and particularly an acute associated or drug-induced liver dysfunction. Bicarbonate hemodialysis is recommended to decrease metformin levels and correct acidosis. Sequential measurements of metformin levels during hemodialysis are consistent with a bicompartmental elimination pattern and a prolonged cumulative duration of hemodialysis needed to decrease metformin levels within the therapeutic normal range.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La metformine est un médicament bien toléré [1]. L'acidose lactique (AL) est la complication principale qui peut être provoquée par une intoxication à la metformine. Cependant il s'agit d'une complication très rare qui ne peut remettre en cause l'intérêt thérapeutique du médicament. Une revue systématique des études réalisées chez les diabétiques traités par metformine a été récemment publiée [2]. Cette revue «Cochrane» de 347 essais thérapeutiques ayant concerné plus de 70 000 diabétiques n'a retrouvé aucun cas d'AL induit par la metformine, y compris chez les 55 000 patients traités par ce médicament [2]. Calculé sur des dizaines de milliers de patients traités, le taux d'incidence de l'AL est chiffré à moins de 4,5 cas pour 100 000 patients par an, et ce taux est pratiquement identique à celui des AL observées chez les patients traités par un autre antidiabétique oral. Pour certains, ces résultats confirment l'excellente tolérance du médicament et conduisent à penser que l'AL induite par la metformine n'existe pas. Ainsi depuis de nombreuses années, des disputes, parfois violentes, éclatent régulièrement entre partisans de la réalité des AL et ceux qui considèrent qu'il s'agit toujours d'hyperlactatémie sans rapport direct avec le médicament, survenant chez un patient traité par metformine et même protégé par le traitement [3,4]. On retrouve «en sous-main» dans ces polémiques les interrogations qui persistent encore sur le caractère délétère de l'hyperlactatémie per se. Cependant ces données épidémiologiques contrastent de façon saisissante avec les données rapportées par les réanimateurs, avec plus de 450 références de la littérature mondiale dans lesquelles sont rapportés des cas d'AL de sévérité majeure survenant chez des patients traités par metformine.

Après un rappel sur les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de la metformine, la présente mise au point décrit les situations cliniques au cours desquelles les intoxications par la metformine peuvent être observées, leurs caractéristiques cliniques et biologiques, leurs facteurs pronostiques et leur traitement.

La metformine

Les biguanides ont été introduits dans le traitement du diabète dans les années 1950. Ce sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée utilisée en pharmacopée traditionnelle depuis plusieurs siècles : *Galega officinalis*, encore appelée faux indigo ou rue-de-chèvre, ou lilas français. Les effets galactagogue et diurétique de

la plante sèche sont connus depuis le moyen âge [5]. La mise en évidence des propriétés antidiabétiques de son alcaloïde principal, la galéguine, a conduit à la synthèse de trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. Les deux premiers biguanides ont été retirés du marché en raison de la survenue d'AL mortelles dont la fréquence était chiffrée entre 40 et 65 cas sur 100 000 patients par an. La metformine a été mise au point en 1957 et représente aujourd'hui un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde, avec plus de 25 millions de patients traités au États-Unis en 2000.

La metformine est une petite molécule (poids moléculaire : 165 Da), très hydrosoluble. Après une absorption intestinale incomplète (estimée à 60%), le pic de concentration plasmatique est atteint en six heures. La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartimental dans le secteur plasmatique et dans l'espace intracellulaire, notamment intra-érythrocytaire. Sa liaison protéique est faible, inférieure à 20%. La demi-vie plasmatique est de 1,5 à cinq heures. Elle n'est pas métabolisée par le foie. Son élimination est rénale sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa clairance rénale normale est de 440 mL/min. En cas d'insuffisance rénale, son accumulation est proportionnelle au taux de créatininémie [6–8]. En fonction des techniques, la concentration plasmatique thérapeutique de metformine est inférieure à 2–4 mg/L.

La metformine a montré son efficacité sur la réduction de la mortalité et la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec surcharge pondérale. Ses effets sont multiples : elle favorise l'action hypoglycémiant de l'insuline par réduction de l'insulinorésistance ; elle augmente l'utilisation et le stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène ; elle diminue l'absorption intestinale de glucose, la production intestinale de glucose et la glycogénolyse hépatique [9–12]. Ces actions sont liées à des effets cellulaires complexes et encore mal compris : la molécule agit au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte ; elle active l'AMP protéine kinase (AMPK). La phosphorylation de l'AMPK supprime la production de glucose dépendant du glucagon et augmente la captation du glucose dans le muscle et l'hépatocyte [12]. Elle induit une augmentation de la phosphorylation oxydative et de la bêta-oxydation des acides gras. Par ailleurs, la metformine modifie l'ouverture du pore de transition mitochondrial et cette action prévient l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie [11,12]. La captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'*organic*

transporter 1 (OCT1) et dans les cellules rénales par l'OCT2. La distribution tissulaire de l'OCT1 est quasi identique à celle de la metformine. L'affinité de l'OCT1 pour la phenformine et la buformine est plus élevée que pour la metformine et cette différence dans la capacité de transport intracellulaire pourrait en expliquer la moindre toxicité [13]. Les polymorphismes génétiques de l'OCT1 modifient à la fois les effets hypoglycémisants de la metformine et ses caractéristiques pharmacocinétiques [14,15].

Complications de l'intoxication par la metformine

En l'absence de surdosage ou d'intoxication, les effets secondaires de la metformine sont le plus souvent mineurs, à type de troubles digestifs : dyspepsie, nausées, vomissements. Des cas exceptionnels de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés dont l'imputabilité est le plus souvent douteuse. Bien qu'exceptionnelle, la toxicité hépatique de la molécule est avérée avec plusieurs cas de cytolysse hépatique ou d'hépatite avec ictère cholestatique. L'hypoglycémie est rare car, au contraire des autres antidiabétiques oraux, la metformine ne modifie pas la sécrétion d'insuline [16]. L'incidence de l'hypoglycémie est chiffrée à moins de 2% des cas d'intoxication. Une hyperglycémie est même possible ; elle doit faire rechercher une pancréatite associée ou induite ; elle est considérée comme de mauvais pronostic au cours des intoxications massives.

La complication principale de l'intoxication par la metformine est la survenue d'une AL. Celle-ci est beaucoup plus rare qu'avec la phenformine, avec une prévalence dix à 20 fois plus faible.

Le mécanisme de survenue d'une AL chez les patients traités par metformine est complexe et multifactoriel. D'une part, la metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est alors métabolisé en lactate au niveau splanchnique. D'autre part, l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle [17–19]. Enfin et surtout l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie et aboutit à une baisse de la consommation d'oxygène (VO₂) et à la production de lactate [11]. L'effet de la metformine sur la VO₂ a été récemment confirmé dans une étude clinique réalisée chez 24 patients présentant une AL grave. La VO₂ calculée à partir des mesures de différence artérioveineuse et d'index cardiaque était très significativement diminuée à l'admission et était inversement corrélée à la lactatémie [20] (Fig. 1).

Une insuffisance rénale joue très fréquemment le rôle de déclencheur de l'AL en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament. Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique qui aurait dû constituer une contre-indication au traitement ou d'une insuffisance rénale aiguë, parfois précipitée par une déshydratation ou un traitement néphrotoxique associé. Cependant, plusieurs cas d'AL induite par la metformine ont été rapportés en l'absence d'insuffisance rénale préalable [21]. Par ailleurs, l'existence d'une insuffisance hépatique associée majeure considérablement l'hyperlactatémie. L'acidose est ainsi induite par l'accumulation aiguë d'anions endogènes dont

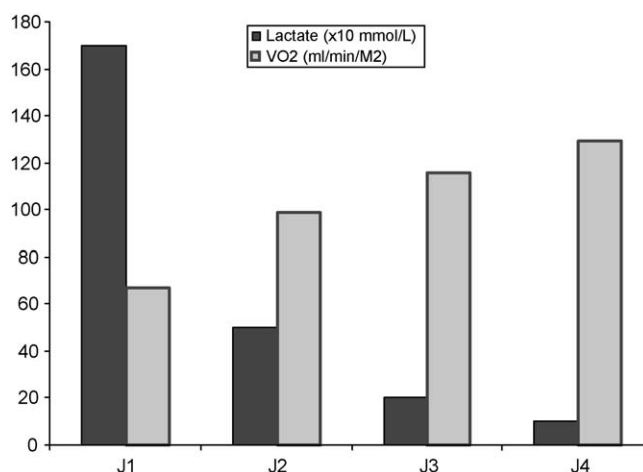


Figure 1 Évolution comparée de la consommation d'oxygène (VO₂) et de la lactatémie chez 11 patients présentant une acidose lactique à la metformine. D'après référence [20].

une partie est liée à l'insuffisance rénale, mais la plus grande part secondaire à l'hyperlactatémie elle-même. Dans la majorité des cas, l'intoxication survient chez des patients diabétiques de type 2 traités par biguanide au long cours, à la faveur d'une pathologie intercurrente responsable d'une accumulation de metformine (insuffisance rénale aiguë, état de choc...) ou lorsque les contre-indications du traitement n'ont pas été respectées. Les acidoses de sévérité majeure sont observées lorsqu'il existe une dysfonction multiviscérale concomitante ou une pathologie associée sévère, en particulier septique [17,18]. En cas d'hypoglycémie, la perfusion de sérum glucosé peut précipiter l'AL en augmentant la capacité de production du lactate [22].

L'intoxication peut également être volontaire. L'ingestion à titre suicidaire d'une forte dose de metformine est une éventualité rare. En 2006, 300 cas avaient été répertoriés aux États-Unis dont neuf seulement avaient été mortels [23]. Des intoxications accidentelles ont également été rapportées chez l'enfant. Dans la série de 55 cas publiée par Spiller et al., aucun cas d'AL n'a été rapporté, aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie. Les signes cliniques étaient limités à des troubles digestifs bénins [24].

Aspects cliniques et pronostiques des acidoses lactiques associées à la metformine

La symptomatologie clinique de l'AL n'est pas spécifique. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome douloureux diffus, d'une asthénie avec myalgies, de troubles digestifs associant douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, signes évocateurs lorsque survient une polypnée. Un état d'agitation avec troubles de la vigilance peut survenir. Lorsque l'acidose est majeure, les patients développent rapidement un état de choc, avec défaillance circulatoire périphérique, vasodilatation artérielle et vasoconstriction veineuse. Le diagnostic biologique repose sur la constatation d'une acidose métabolique sévère avec : pH très bas, souvent inférieur à 7 et pouvant atteindre 6,50 dans les cas les plus graves ; bicarbonates plasmatiques effondrés ; trou

anionique très élevé avec un rapport trou anionique/trou de bicarbonates proche de 1 ; hyperlactatémie majeure dépassant parfois 30 mmol/L ; présence d'une compensation variable de l'acidose par une hyperventilation avec hypocapnie, dont le degré dépend directement des capacités ventilatoires du patient. Ces caractéristiques associées à une metforminémie plasmatique élevée signent le diagnostic [18]. Dans la mesure où le surdosage peut être induit par une insuffisance rénale, une infection intercurrente ou une défaillance multiviscérale, ces affections peuvent bien entendu modifier les caractéristiques cliniques et biologiques de l'AL. Ainsi l'insuffisance rénale aiguë aggrave par elle-même le trou anionique, un état de choc avec hypoxie cellulaire induit par lui-même une hyperlactatémie.

Dans une série récente de 42 cas d'AL observés en dix ans dans deux services de réanimation [25], le tableau clinique initial était souvent grave : 50 % des patients nécessitaient d'emblée un traitement par catécholamines, 45 % une ventilation mécanique. Les indices de gravité étaient très élevés à l'admission avec une mortalité de 39 % prédite par le score de dysfonction viscérale (score LODS) durant l'hospitalisation en réanimation. Ces 42 cas représentaient 0,01 % des 35 000 patients admis pendant la même période dans les deux services. Tous les patients souffraient d'un diabète de type 2. Dans 13 cas, il s'agissait d'une intoxication volontaire, dans 29 cas il existait une pathologie intercurrente responsable d'une défaillance viscérale aiguë concomitante d'un surdosage accidentel en metformine.

En l'absence de dysfonction viscérale aiguë, le pronostic d'une intoxication par la metformine est bon, avec une mortalité inférieure à 3%. Dans notre série, les patients diabétiques sans co-morbidité majeure et ayant présenté une intoxication volontaire et aiguë par la metformine ont toujours survécu [25]. Cette notion est cohérente avec les données expérimentales montrant que chez l'animal sain, l'administration de metformine, même à une dose simulant une accumulation n'aggrave pas la mortalité d'une agression sévère [26].

Les critères biologiques de mauvais pronostic des AL associées à la metformine sont discutés. Dans la revue systématique de la littérature publiée par Dell'Aglio et al., la mortalité était nulle lorsque le pH était supérieur à 6,9, la lactatémie inférieure à 25 mmol/L et le taux de metforminémie inférieur à 50 mg/L [23]. À l'inverse, dans la série rapportée par Lalau et Race, la metforminémie était trois fois plus élevée chez les survivants (20,6 mg/L contre 6,3 mg/L), ce qui faisait même évoquer par l'auteur un rôle protecteur éventuel de la metformine [3,17]. Dans la série que nous avons publiée, la mortalité a atteint 50 % des cas de surdosage accidentel et la concentration de metformine n'avait pas de valeur pronostique. En analyse univariée, les caractéristiques discriminant les patients décédés étaient un âge plus élevé, une hypotension artérielle à l'admission, une oligo-anurie, un score LODS plus élevé (notamment rénal) témoignant de la présence d'une défaillance multiviscérale et enfin la nécessité d'une assistance respiratoire et d'un traitement par catécholamines. Biologiquement, l'acidose métabolique et l'hyperlactatémie étaient plus sévères chez les patients décédés et l'existence d'une défaillance hépatique mise en évidence par un taux de prothrombine abaissé (TP) était un marqueur prédictif de mortalité. Il existait une corrélation linéaire inverse entre

le pH et le taux de metformine ($r = -0,568$, $p < 0,0001$). En analyse multivariée, seul le TP était retrouvé comme variable indépendante significativement associée au décès ($p < 0,0001$) mais ce paramètre avait un faible pouvoir discriminant en raison du nombre limité de patients.

La valeur pronostique particulière du TP est en parfaite cohérence avec la physiopathologie de l'AL. Les études biologiques ont montré en effet une action directe de la metformine sur les mitochondries hépatocytaires [16,19]. Ainsi l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire préalable ou induite pourrait expliquer le retard de métabolisation du lactate. Dans la littérature, l'étude rétrospective de Stades et al. a montré que les antécédents de cirrhose ou l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire sévère sont des facteurs pronostiques de décès (*odds ratio* = 41) [4]. L'étude de Chan et al. a retrouvé 35 cas d'insuffisance hépatique aiguë imputable aux antidiabétiques oraux dans une population estimée de 170 000 patients diabétiques. L'incidence d'une insuffisance hépatique aiguë induite par la metformine était chiffrée à 0,12 pour 1000 patients et par an [27]. Ces données doivent être rapprochées des effets de la metformine sur la coagulation, caractérisés par l'inhibition de l'activité du facteur XIII, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et du facteur VII, tous ces effets concourant à donner à la metformine des propriétés antithrombotiques [28]. Dans un cas d'intoxication, les mesures répétées des facteurs coagulants d'origine hépatique et des anticoagulants physiologiques ont montré une diminution transitoire du facteur VII et de la protéine S [29].

Traitement

Les principes du traitement de l'AL reposent sur la correction de l'acidose métabolique, l'épuration de la metformine et le traitement d'une éventuelle pathologie intercurrente. L'épuration extrarénale est la technique de référence en cas d'acidose métabolique par intoxication médicamenteuse surtout si elle est associée à une insuffisance rénale et à une inflation volémique. L'utilisation d'un tampon bicarbonate permet de corriger l'acidose tout en limitant la surcharge hydrosodée [30–33]. La metformine ayant un faible poids moléculaire et une faible liaison protéique est un toxique facilement dialysable [6,7]. L'hémodiafiltration continue permet également une épuration significative de la metformine à condition d'utiliser un débit d'ultrafiltration élevé. L'existence d'une hyperkaliémie associée et menaçante doit faire préférer l'hémodialyse.

La durée de l'épuration doit être prolongée. Dans notre étude, l'analyse des courbes de metforminémie montrait qu'une durée cumulée minimale de 15 heures de dialyse était nécessaire pour obtenir la normalisation de la metforminémie plasmatique pour 85 % des patients. On observait en effet une décroissance exponentielle de l'élimination de la metformine : dans un premier temps, l'épuration du secteur plasmatique était rapide avec une forte pente de décroissance de metforminémie ; dans un second temps, il existait une phase de plateau d'épuration correspondant à l'apparition d'un gradient de concentration de metformine entre le compartiment intracellulaire et le plasma [25]. Ces résultats témoignaient de la distribution

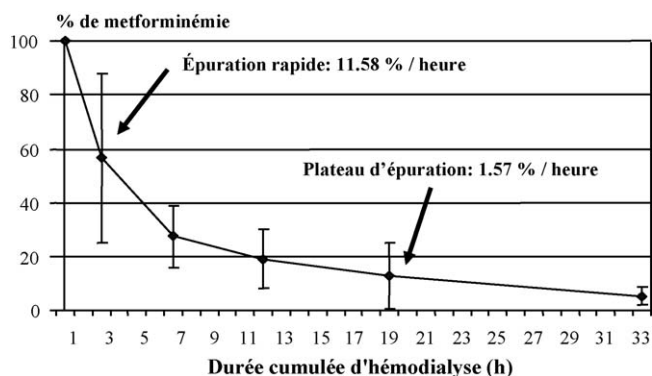


Figure 2 Évolution de la metforminémie plasmatique en cours d'hémodialyse chez 20 patients. La diminution de la concentration plasmatique est compatible avec une distribution bi-compartimentale de la metformine. La phase d'épuration rapide est proche de 12% de la concentration initiale par heure de dialyse. Le retour à la concentration thérapeutique est observé après 15 heures d'épuration cumulée. D'après référence [25].

bi-compartimentale de la molécule avec un secteur plasmatique accessible à une épuration rapide, et un secteur intracellulaire où la metformine est moins accessible à l'épuration [6–8] (Fig. 2). Ces données pharmacocinétiques justifient pleinement de réaliser le dosage de la metformine intra-érythrocytaire pour mieux apprécier l'accumulation du médicament et son épuration; elles expliquent aussi probablement pourquoi la concentration plasmatique de metformine n'a qu'une mauvaise valeur pronostique [8].

Le traitement préventif est essentiel. Il repose sur le respect des règles de prescription et impose aux médecins traitants et aux patients la plus grande vigilance quant à la survenue d'événements intercurrents pouvant induire une accumulation. Les contre-indications absolues au traitement par la metformine sont ainsi l'insuffisance rénale, les situations à risque de diminution du débit de filtration glomérulaire (injection de produit de contraste iodé, états infectieux, déshydratation), l'insuffisance hépatocellulaire, les situations à risque d'hypoxémie chronique (insuffisance respiratoire et cardiaque) et évidemment les autres causes d'AL. Malgré ces recommandations, au moins un quart des cas observés, et jusqu'à trois cas sur quatre dans certaines séries, surviennent alors que les contre-indications à la prescription n'ont pas été respectées. En dehors de ces situations chroniques, il est également important d'avertir les patients des signes d'alerte d'intoxication représentés par l'apparition de troubles digestifs et d'insister sur l'importance d'arrêter transitoirement le traitement en cas de maladie intercurrente sévère, septique en particulier.

Conclusion

La survenue d'une AL est la complication principale des intoxications à la metformine. En l'absence de comorbidités ou de défaillance viscérale, l'intoxication volontaire par la metformine n'est pas grave. Au contraire, un surdosage accidentel chez un patient avec de multiples comorbidités, associé à la présence de dysfonctions viscérales dans les suites d'une pathologie intercurrente est responsable d'une

mortalité de 50%. Le pronostic est d'autant plus engagé qu'il existe une insuffisance hépatocellulaire. Chez ces patients, la gravité du pronostic justifie l'admission en réanimation en urgence et la mise en route précoce d'une épuration extrarénale par hémodialyse. Celle-ci doit être poursuivie pendant une durée minimale de 15 heures pour assurer une épuration complète de la molécule. La valeur initiale de la metforminémie n'a pas de valeur pronostique. Enfin le traitement préventif repose sur le respect des contre-indications, la plus grande vigilance quant aux associations médicamenteuses, sur l'information des médecins et des patients concernant les risques et la nécessité de l'arrêt de la metformine en cas d'affection aiguë, d'injection de produit de contraste iodé ou d'intervention chirurgicale.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;29:574–9.
- [2] Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1, Art. No. CD002967. doi:10.1002/14651858.CD002967.
- [3] Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin-associated lactic acidosis". *Diabetes Obes Metab* 2001;3:195–201.
- [4] Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence. A review of case reports. *J Intern Med* 2004;255:179–87.
- [5] Goetz P, Le Jeune R. Galega officinalis. *Phytotherapie* 2008;6:39–41.
- [6] Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, et al. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:683–93.
- [7] Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharm* 1996;30:359–71.
- [8] Lalau JD, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. *Diabetes Obesity Metab* 2003;5:93–8.
- [9] Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its antidiabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348:607–14.
- [10] Yokoyama Y, Kubota M, Iguchi K, Usui S, Kiho T, Hirano K. Regulation of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase expression by metformin in HepG2 cells. *Biol Pharm Bull* 2009;32:1160–5.
- [11] Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, Nadanaciva S, Billis PA, Will Y. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:203–10.
- [12] Detaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, et al. Metformin prevents high glucose endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition dependent process. *Diabetes* 2005;54:2179–87.
- [13] Wang DS, Kusuhara H, Kato Y, Jonker JW, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of the organic transporter 1 in the lactic acidosis induced by metformin. *Mol Pharmacol* 2003;63:844–8.

- [14] Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic transporter OCT1 on metformin action. *J Clin Invest* 2007;117:1422–31.
- [15] Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, et al. Effect of genetic variation in the organic transporter OCT1 on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:273–80.
- [16] Spiller HA, Quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother* 2004;38:776–80.
- [17] Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic human. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:131–7.
- [18] Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguan JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic Acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265–6.
- [19] Carvalho C, Correia S, Santos MS, Seiuca R, Oliveira CR, Moreira PI. Metformin promotes isolated rat liver mitochondria impairment. *Mol Cell Biochem* 2008;308:75–83.
- [20] Protti A, Russo R, Tzagliabue P, Vecchio S, Singer M, Rdi-ger A, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care* 2010;14(1):R22.
- [21] Buijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PMM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Nether J Med* 2008;66:185–90.
- [22] Brouwers MCGJ, Schaper N, Keeris L. Does glucose infusion exacerbate metformin-associated lactate acidosis? A case report. *Diabetes Research Clin Pract* 2009;85:e1–3.
- [23] Dell’Aglío D, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum PH, lactate level and metformin concentration in survivors versus non survivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54:818–23.
- [24] Spiller HA, Weber JA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Hofman M, Gorman SE, et al. Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;34:1385–8.
- [25] Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191–6.
- [26] Gras V, Bouffandeau B, Montravers P, Lalau JD. Effect of metformin on survival rate in experimental sepsis. *Diabet Metabol* 2006;32:147–50.
- [27] Chan AK, Truman AT, Gurwitz JH, Hurley JS, Martinson B, Platt R, et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003;163:728–73.
- [28] Standeven KF, Ariens RAS, Whitaker P, Ashcroft AE, Weisel JW, Grant PJ. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity. FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot Formation. *Diabetes* 2002;51:189–97.
- [29] Akinci B, Yener S, Bengi G, Yesil S. Alterations of coagulation in metformin intoxication. *Hormones* 2008;7:325–9.
- [30] Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B, et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 1987;13:383–7.
- [31] Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Intern J Clin Pharmacol* 1989;27:285–8.
- [32] Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1046–7.
- [33] Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 2006;19:80–3.