

Metformin

Synonym:

1,1-Dimethylbiguanid

Handelspräparate:

APS:

Biocos Filmtabletten

TAD Pharma:

Diabesin 500 mg/-850 mg Filmtabletten

Azupharma:

Diabetase 500/-850 Filmtabletten

biomo:

glucobon biomo 850 mg Filmtabletten

Merck:

Glucophage S/mite Filmtabletten

Medice:

Mediabet Filmtabletten

Hexal:

Meglucon 500/-850 Filmtabletten

Roche:

Mescorit 850/500 Filmtabletten

betapharm:

Met 500/-850 Filmtabletten

Heumann:

Metformin 850 Heumann Filmtabletten

AliudPharma:

Metformin AL 850 Filmtabletten

Bayer Vital:

!IMETFORMIN BASICS 500 mg/850 mg Filmtabletten

ratiopharm:

Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten

Stada:

Metformin Stada 850 Filmtabletten

Berlin-Chemie:

Siofor 500/850 Filmtabletten

Wolff:

Thiabet 500 Filmtabletten

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Das Biguanid-Derivat Metformin wirkt nur bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II (NIDDM, Erwachsenenidiabetes) blutzuckersenkend, nicht jedoch bei Stoffwechselgesunden. Der blutzuckersenkende Effekt ist durch mehrere Mechanismen bedingt, deren relative Bedeutung noch nicht vollständig geklärt ist. Vor allem wird durch Metformin die Glukoseverwertung beeinflusst, im Sinne einer vermehrten Glukoseaufnahme und -oxidation im Muskel und im Fettgewebe. Weiterhin kann auch eine verminderte Glukoseneubildung in der Leber sowie eine Verzögerung der Glukoseresorption aus dem Darm von Bedeutung sein. Die Wirksamkeit des Metformin ist von einer Mindestkonzentration von Insulin abhängig. Eine

Medikamente

geringfügige Beeinflussung der Insulinsekretion durch Metformin ist möglich, eine klinische Relevanz jedoch nicht wahrscheinlich. Möglicherweise unabhängig von den Effekten auf den Glukosestoffwechsel kommt es unter einer Metformintherapie zu einer Absenkung der Serumtriglyzeride sowie zu einer anti-thrombotischen Wirkung.

Indikationen:

Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ II (NIDDM, Erwachsenendiabetes), insbesondere bei Übergewicht, wenn der Stoffwechsel nicht alleine durch angemessene Ernährung und körperliche Aktivität befriedigend eingestellt werden kann.

Metformin kann auch mit Sulfonylharnstoffen unter Beachtung der Kontraindikationen kombiniert werden.

Kontraindikationen:

Beim insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ I und beim kompletten Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie beim Diabetes mellitus Typ II ist Metformin nicht indiziert.

Eine Kontraindikation besteht insbesondere bei azidotischer Stoffwechselkompensation, Präkoma oder hyperosmolarem oder ketoazidotischem Coma diabeticum. Weitere Gegenanzeigen sind Einschränkungen der Leber- und vor allem der Nierenfunktion, schwere kardiovaskuläre Funktionseinschränkungen, respiratorische Insuffizienz, schwere Infekte, katabole Zustände, z.B. bei Tumorleiden, Operationen mit Allgemein-anästhesie, Reduktionsdiät (weniger als 1000 Kcal bzw. 4200 KJ/d), Alkoholismus, eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Metformin, eine geplante oder bestehende Schwangerschaft und die Laktation.

Stoffwechselverhalten:

Oral eingenommenes Metformin wird unvollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit üblicher Dosen beträgt 50-60%. Das Maximum der Plasmakonzentration (ungefähr 2 Hg/ml bzw. 15 μ M) wird nach ungefähr 2 Stunden erreicht; nach 6 Stunden ist die Resorption abgeschlossen. Metformin ist praktisch nicht an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilung von Metformin erfolgt schnell, das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 63 und 276 Litern. Es scheint ein tiefes Kompartiment zu geben, in das ein langsamer Einstrom erfolgt. Eine Akkumulation von Metformin wurde festgestellt für die Speicheldrüsen, den Darm, die Nieren und die Leber. Eine Metabolisierung von Metformin ist nicht bekannt, die Ausscheidung erfolgt vollständig über die Nieren. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt zwischen 1,5 und 4,5 Stunden, eine quantitativ geringe Menge -wahrscheinlich dem tiefen Kompartiment entsprechend - wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von 8,9 bis 19 Stunden ausgeschieden. Die renale Clearance von 350-550 ml/min weist auf eine aktive tubuläre Sekretion hin. Die Ausscheidungsfähigkeit für Metformin korreliert mit der Kreatininclearance, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Akkumulation wahrscheinlich.

Toxizität:

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten (bis 18 Monate), Hunden (18 Monate) und Affen (2 Jahre) ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Metformin ist unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Mutationstests an Bakterien verliefen negativ, während in Säugerzellen in vitro eine Induktion von Chromosomenveränderungen beobachtet wurde. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht geklärt.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Metformin hatte bei Ratten in den geprüften Dosierungen keine teratogenen Eigenschaften, der NOAEL für embryotoxische Wirkungen und für die Auswirkungen auf die weibliche Fortpflanzungsfähigkeit kann bei 300 mg/kg/Tag angesetzt werden. Die männliche Fertilität war bis zu einer Dosis von 600 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Es liegen keine Daten zur Entwicklung von prä- und postnatal exponierten Tieren bis zur Geschlechtsreife oder mögliche Spätfolgen einer solchen Exposition (Verhalten, Fertilität) vor.

Eine Intoxikation mit Metformin führt nicht zu einer Hypoglykämie, sondern birgt das Risiko einer Laktatazidose. Häufigste Ursache ist nicht eine akute Überdosierung, sondern eine Akkumulation bei

eingeschränkter Nierenfunktion und fehlender Dosisanpassung. Bei Verdacht auf Laktatazidose bzw. bei anamnestischen Hinweisen auf Metforminüberdosierung, z.B. in suizidaler Absicht, ist eine notfallmäßige Einweisung in ein Krankenhaus notwendig. Die klinisch manifeste Metformin-bedingte Laktatazidose hat eine Letalität von 50%. Die Symptomatik einer Laktatazidose beginnt mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, danach treten Hyperventilation, Bewußtseinstrübung und Koma auf.

Nebenwirkungen:

Metformin kann das Auftreten einer Laktatazidose mit Koma und letalem Ausgang begünstigen. Diese Komplikation ist unter Metformin an sich selten (weltweit bisher insgesamt ca. 100 Fälle), hat jedoch eine Letalität von 50%. Ursachen der Laktatazidose können neben Überdosierung noch sein: eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Alkoholkonsum, Auftreten von zusätzlichen Erkrankungen mit Auswirkungen auf den oxidativen Stoffwechsel wie kardiale Dekompensation oder schwere Infekte und katabole Zustände sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Die Symptome einer beginnenden Laktatazidose können den direkten gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin ähneln (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen), das Vollbild mit Muskelschmerzen, Hyperventilation, Bewußtseinstrübung und Koma kann sich innerhalb von Stunden entwickeln.

Gastrointestinale Beschwerden wie metallischer Geschmack, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall treten bei 5–20% der Behandelten zu Therapiebeginn auf. Ein Therapieabbruch ist im allgemeinen nicht notwendig, da die Beschwerden auch bei unveränderter Dosierung meist abklingen. Ein eventuell persistierender Durchfall hört bei Absetzen der Metformintherapie auf. Durch einschleichende Dosierung und Einnahme zu den Mahlzeiten kann die Häufigkeit und Schwere der gastrointestinalen Symptome reduziert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sind sehr selten. Durch eine Hemmung der Resorption von Vitamin B₁₂ und Folsäure kann es in einzelnen Fällen zu Störungen der Hämatopoese im Sinne einer megaloblastären Anämie kommen.

Therapie:

Die Hämodialyse ist die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin. Symptomatisch ist der Kreislauf zu stabilisieren, die Azidose auszugleichen und die Hypoxie zu beheben. Die Diagnose ist durch Bestimmung von Laktat und Metformin im Serum zu sichern. Die Konzentration von Metformin in den Erythrozyten ist ein guter Indikator für eine stattgehabte Akkumulation und für die Notwendigkeit wiederholter Hämodialysen.

Besondere Warnungen:

Vor Röntgenuntersuchungen mit intravenöser Zufuhr von Kontrastmitteln ist wegen des damit verbundenen Risikos eines akuten Nierenversagens die Behandlung mit Metformin 2 Tage vorher zu unterbrechen und erst 2 Tage nach der Untersuchung wieder aufzunehmen. Bei Operationen in Allgemeinanästhesie ist die Metforminbehandlung ebenfalls mit Einhaltung der o.g. Karenztage zu unterbrechen.

Die Zufuhr größerer Mengen Alkohol stellt ein Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie und einer Laktatazidose dar, daher sollte die Einnahme von Alkohol während einer Therapie mit Metformin unterbleiben.

Kasuistik:

Fall: W.G., *13.06.1928

Wir übernahmen am Morgen des 25.11.1992 Herrn W.G. wegen Laktatazidose mit oligo-anurischem Nierenversagen zur Notfalldialyse.

In der Nacht zuvor war er im Notfall auf der Intensivstation des St. Josef-Hospitals aufgenommen worden. Es fiel eine Kreatininämie von 11,1 mg%, eine schwerste metabolische Azidose: act. pH 6,85, Stand. Bicarbonat 3, negativer Basen Exzess 31,3 mval/l und einem Laktatspiegel von 89 mmol/l auf, Kalium i.S. 5,2 mval/l.

Wegen einer Blutzuckererhöhung auf maximale Werte von 500 bis 600 mg% war der Patient etwa acht Wochen lang mit Glucophage retard (Metformin) in der Dosierung von anfangs 4 und später 5 Tabletten

Medikamente

täglich behandelt worden. Beim Hausarzt waren früher erhöhte Leberwerte und ein Kreatinin von 1,4 mg% aufgefallen.

Bei der Aufnahme hier mußte der Patient sofort wegen schwerster respiratorischer Insuffizienz intubiert und maschinell beatmet werden. Die Körpertemperatur war auf 34 Grad Celsius abgesunken. Wegen Hypotonie mußten kurzfristig Kreislaufanaleptika eingesetzt werden.

Nach einem Konsil mit Herrn Prof. F., Fulda, wurde unverzüglich die Differentialindikation zur Bicarbonathämodialyse gestellt. Als Gefäßzugang diente die rechte Vena femoralis, die nach der Seldinger-Technik mit einem Shaldon-Katheter kanüliert wurde. Die Dialysattemperatur wurde auf 39 Grad Celsius erhöht. Gleichzeitig wurde 8,4%ige Natriumbicarbonatlösung infundiert. Unter Glukose-Insulin-Infusion kam es zu Blutzuckerspitzen über 300 mg%, so daß die Glukose-Zufuhr zunächst gedrosselt werden mußte. Nach der ersten sechsstündigen Hämodialyse war die Azidose ausgeglichen: Plasmabicarbonat 21,9 und negativer Basen Exzess 0,2 mval/l. Der Laktatspiegel war noch auf 15,16 mmol/l erhöht.

In der folgenden Nacht trat eine dramatische Besserung ein: Am folgenden Morgen war der Patient wach, ansprechbar und konnte extubiert werden. Die Körpertemperatur war bereits nach der ersten Hämodialyse auf 36,6 Grad Celsius angestiegen. Es wurden zunächst tägliche Hämodialysen verfahren. Insgesamt wurden 14 extrakorporale Behandlungen erforderlich. Am 11. Tage setzte die Diurese wieder ein, und das Nierenversagen ging allmählich in das polyurische Stadium über. Die Nierenfunktion restituierte sich bis zum Status quo; bei der Entlassung wurde das Kreatinin mit 1,3 mg% retiniert: Bereits nach drei Tagen hatte der Patient die Intensivstation verlassen können. Über den weiteren Verlauf auf der Normalstation berichtet unser Arztbericht vom 19.01.93.

Literatur:

- A , J. F., C , J. S., I , J. T., K , C., W , W. S.: Malabsorption of vitamin B and intrinsic factor DAMS LARK RELAND ESSON ATSON 12 secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 24: 16–18 (1983)
- ALENGRIN, F., GROSS, J. G., CANIVET, B., DOLAIS-KITABGI, J.: Inhibitory effect of metformin on insulin and glucagon action in rat hepatocytes involves post-receptor alterations. *Diabete Me'tab.* 13: 591–597 (1987)
- Anonymus: Biverkningsnytt. Glucophage och mjölksyraacidosis. *Läkartidningen* (Journal of the Swedish Medical Association) 88: 147–148 (1991)
- BAILEY, C. J.: The antihyperglycaemic action of metformin. *R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser.* 79: 17–26 (1985)
- BAILEY, C. J., PUAH, J. A.: Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabete Me'tab.* 12: 212–218 (1986)
- BAILEY, C. J., FLATT, P. R., EWAN, C.: Anorectic effect of metformin in lean and genetically obese (ob/ob) mice. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 282: 233–239 (1986)
- BAILEY, C. J., NATTRASS, M.: Treatment-metformin. In: Baillie' re's Clinical endocrinology and Metabolism. Vol 2 No 2 (NATTRASS, M., HALE, P. J., eds.) pp 455–475, Baillie' re Tindall, London, UK (1988)
- BAILEY, C. J., WILCOCK, C., DAY, C.: Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br. J. Pharmacol.* 105: 1009–1013 (1992)
- BAILEY, C. J.: Biguanides and N I D D M. *Diabetes Care* 15: 755–772 (1992)
- BARZILAI, N., SIMONSON: Mechanism of metformin action in N I D D M. *Diabetes* 37(Suppl. 1): 61 A (1988)
- BECKMANN, R.: Biguanide (Experimenteller Teil) in: *Oral wirksame Antidiabetika, Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Vol. 29 (MASKE, H., ed.) pp. 440–596, Springer, Berlin (1971)
- BELLMANN, O., GRIES, F. A., HEPP, K. D., OTTO, H., DOTTHOFF, S., SAUER, H., SCHÖFFLING, K., WEBER, B.: Die ärztliche Führung der graviden Diabetikerin. *Stellungnahme der deutschen Diabetes-Gesellschaft. Akt. Endokr. Stoffw.* 5: 32–33 (1984)
- BERGER, W.: Incidence of severe side-effects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm. Metab. Res. (Suppl.)* 15: 111–115 (1985)
- BERGMAN, U., BOMAN, G., WIHOLM, B. E.: Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br. Med. J.* 2: 464–466 (1978)
- C , T. S., H , D. R., T , G. H.: Megaloblastic anaemia due to vitamin B malabsorption associated ALLAGHAN ADDEN OMKIN 12 with long-term metformin treatment. *Br. Med. J.* 280: 1214–1215 (1980)
- CAMPBELL, I. W.: Sulphonylureas and metformin: efficacy and inadequacy, in: *New antidiabetic drugs* (BAILEY, C. J., FLATT, P. R., eds.) pp 33–51, Smith and Gordon, London, UK (1990)
- CAMPBELL, I. W.: Metformin and glibenclamide: the comparative risks. *Br. Med. J.* 289: 289 (1984)
- CAMPBELL, I. W.: Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm. Metab. Res. (Suppl.)* 15: 105–111 (1985)
- CASPARY, W., CREUTZFELDT, W.: Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of sugar transport. *Diabetologia* 7: 379–385 (1971)
- CASPARY, W., CREUTZFELDT, W.: Inhibition of bile salt absorption by blood-sugar lowering biguanides. *Diabetologia* 11: 113–117 (1975)

- CLARKE, B.F., CAMPBELL: Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br. Med. J.* 275: 1576-1578 (1977)
- CLARKE, B.F., DUNCAN, L.J.P.: Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet I*: 123-126 (1968)
- COETZEE, E.J., JACKSON, W.P.U.: Metformin in the management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 16: 241-245 (1979)
- COETZEE, E.J., JACKSON, W.P.U.: The management of non-insulin dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1: 281-287 (1986)
- COHEN, R.D., WOODS, H.F.: Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 32: 181-191 (1983)
- DANDONA, O., FONSECA, V., MIER, A., BECKETT, A.G.: Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 6: 472-474 (1983)
- DICARLO, A., MATCHETTI, P., GIANNARELLI, R., VILLANI, G., MASIELLO, P., GREGORIO, F., MASONI, A., BRUNETTI, P., NAVALESI, R.: Effect of biguanides on insulin release from pancreatic islets. *Diabete e Me'tab.* 18: 470-472 (1992)
- DORNAN, T., HELLER, S., PECK, G., TATTERSALL, R.B.: Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care* 14: 342-344 (1991)
- FANTUS, I.G., BROUSSEAU, R.: Mechanism of action of metformin: insulin receptor and postreceptor effects in vitro and in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 898-905 (1986)
- FDRL-Food and Drug Research Laboratories, Waverly, N Y: Acute oral LD₅₀ study of metformin lot #239/15 in CD-1 mice, Sprague-Dawley rats, New Zealand white rabbits, Beagle dogs, Project No. 8038, final report 8 June, 1984 (1984a)
- FDRL-Food and Drug Research Laboratories, Waverly, N Y: Study of fertility in rats (oral) Project No. 8066, final report 20 November, 1984 (1984b)
- FDRL-Food and Drug Research Laboratories, Waverly, N Y: Teratology study with metformin in rats, Project No. 8067, final report 16 November, 1984 (1984c)
- FDRL-Food and Drug Research Laboratories, Waverly, N Y: Perinatal and postnatal toxicity study in rats, Project No. 8068, final report, 16 November, 1984 (1984d)
- FEDELE, D., TIENGO, A., NOSADINI, R., MARCHIORI, E., BRIANI, G., MAROTTI, M.C., MUGGEO, M.: Hypolipidaemic effects of metformin in hyperprebetalipoproteinaemia. *Diabetes Metab. Rev.* 2: 127-134 (1976)
- FRAYN, K.N., ADNITT, P.I.: Effects of metformin on glucose uptake by isolated diaphragm from normal and diabetic rats. *Biochem. Pharmacol.* 21: 3153-3162 (1972)
- FRAYN, K.N., ADNITT, P.I., TURNER, P.: The hypoglycaemic action of metformin. *Postgr. Med. J.* 47: 777-780 (1971)
- GALUSKA, D., ZIERATH, J., THORNE, A., SONNENFELDT, T., WALLBERG-HENRIKSSON, H.: Metformin increases insulin-stimulated glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabete e Me'tab.* 17: 159-163 (1991)
- GIN, H., MESSERSCHMITT, C., BROTTIER, E., AUBERTIN, J.: Metformin improved insulin resistance in type I insulin-independent diabetic patients. *Metabolism* 34: 923-925 (1985)
- GIN, H., ORGERIE, M.B., AUBERTIN, J.: The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm. Metab. Res.* 21: 81-83 (1989)
- HARIHARAN, M., RAJAN, S.S., SRINIVASAN, R.: Structure of metformin hydrochloride. *Acta Cryst. C* 45: 911-913 (1989)
- HAUPT, E., KNICK, B., KOSCHINSKY, T., LIEBERMEISTER, H., SCHNEIDER, J., HIRCHE, H.: Oral antidiabetic combination therapy with sulfonylureas and metformin. *Diabete e Me'tab.* 17: 224-231 (1991)
- Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia: Six-month oral administration - rats, dimethyldiguanide, final report project 700-187, 20 June, 1969 (1969a)
- Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia: Six-month oral administration - dogs, dimethyldiguanide, final report project 700-188, 8 December, 1969 (1969b)
- Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia: 78 week oral administration - dogs, dimethyldiguanide, final report project 700-190, 16 April, 1970 (1970a)
- Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia: 78 week feeding study - Albino rats, dimethyldiguanide, final report project 700-189, 30 October, 1970 (1970b)
- Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia: Two Year oral toxicity study - rhesus monkeys, dimethyldiguanide, final report project 700-202, 1 June, 1971 (1971)
- HERMANN, L.S.: Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete e Me'tab.* 5: 233-245 (1979)
- HERMANN, L.S.: Biguanides and sulfonylureas as combination therapy in NIDDM. *Diabetes Care* 13 (Suppl. 3): 37-41 (1990)
- HERMANN, L.S., MELANDER, A.: Biguanides: Basic aspects and clinical uses. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* (ALBERTI, K.G.M.M., DE FRONZO, R.A., KEEN, H., ZIMMET, P., eds.) pp. 773-795, John Wiley and Sons, Chichester, UK (1992)
- HERMANN, L.S., BITZEN, P.O., KJELLSTRÖM, T., LINDGARDE, N., SCHERSTEN, N.: Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabete e Me'tab.* 17: 201-208 (1991)
- HOLLE, A., MANGELS, W., DREYER, M., KUHNAU, J., RÜDIGER, H.W.: Biguanide treatment increases the number of insulin-receptor sites on human erythrocytes. *N. Engl. J. Med.* 305: 563-566 (1981)
- HOTHER-NIELSEN, O., SCHMITZ, O., ANDRESEN, P.H., BECK-NIELSEN, H., PEDERSEN, O.: Metformin improves peripheral but not hepatic insulin action in obese patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol.* 120: 257-265 (1989)

Medikamente

- IRSIGLER, K., OGRIS, E., STEINHARDT, Th., BRÄNDLE, J., REGAL, H., ZDOLSEK, I.: Vergleich von Glibenclamid, Gliquidon, Glisoxepid und Plazebo an erwachsenen Diabetikern mit unterschiedlichen Schweregraden des Diabetes. *Wien. Klin. Wschr.* 91: 541–550 (1979)
- JACKSON, R. A., HAWA, M., JASPAN, J. W., SIMA, B. M., DISILVIO, L., FEATHERBE, D., KURTZ, A.: Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 36: 632–640 (1987)
- JACOBS, D. B., HAYES, G. R., TRUGLIA, J. A., LOCKWOOD, D. H.: Effects of metformin on insulin receptor tyrosin kinase activity in rat adipocytes. *Diabetologia* 29: 798–801 (1986)
- JOSEPHKUTTY, S., POTTER, J. M.: Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med.* 7: 510–514 (1990)
- KARTTUNEN, P., UUSITUPA, M.: The influence of pharmaceutical formulation on the gastrointestinal side effects of metformin. *Acta Endocrinol.* 94 (Suppl. 237): 42 (1980)
- KARTTUNEN, P., UUSITUPA, M., LAMMINIVU: The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapid-release and a sustained-release preparation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 21: 31–36 (1983)
- KLAPHOLZ, L., LEITERSDORF, E., WEIHRAUCH, L.: Leukocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *Br. Med. J.* 280: 1214–1215 (1986)
- KLEIN, W.: Sulfonylurea-metformin combination versus sulfonylurea-insulin combination in secondary failures of sulfonylurea therapy. Results of prospective randomized study in 50 patients. *Diabète Me'tab.* 17: 235–240 (1991)
- LACROIX, C., HERMELIN, A., GERSON, M., NOUVEAU, J., GUIBERTEAU, R.: Acidose lactique imputable à la metformine: Inté're't des taux intrac'rythrocytaires. *Press Me'd.* 17: 1158 (1988)
- LAMBERT, H., ISNARD, F., DELORME, N., CLAUDE, D., BOLLAERT, P. E., STRACZEK, J., LARCAN, A.: Approche physiopathologique des hyperlacté'mies pathologiques chez le diabé'tique. Inté'r'et de la metformine. *Ann. Fr. Ané'sth. Re'anim.* 6: 88–94 (1987)
- LORD, J. M., WHITE, S., BAILEY, C. J., ATKINS, T. W., FLETCHER, R. F., TAYLOR, K. G.: Effect of metformin on insulin receptor binding and glycaemic control in type II diabetes. *Br. Med. J.* 286: 830–831 (1983a)
- LORD, J. M., ATKINS, T. W., BAILEY, C. J.: Effect of metformin on hepatocyte insulin receptor binding in normal, streptozotocin diabetic and genetically obese (ob/ob) mice. *Diabetologia* 25: 108–113 (1983b)
- LUCIS, O. J.: The status of metformin in Canada. *Can. Med. Ass. J.* 128: 24–26 (1983)
- LUFT, D., SCHMÜLLING, R. M., EGGSTEIN, M.: Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics. A review of 330 cases. *Diabetologia* 14: 75–87 (1978)
- MATTHAEI, S., HAMANN, A., KLEIN, H. H., BENECKE, H., KREYMANN, G., FLIER, J. S., GRETEN, H.: Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes. *Diabetes* 40: 850–857 (1991)
- MCALPINE, L. G., MCALPINE, C., WACLAWSKI, E. R., STORER, A. M., KAY, J. W., FRIER, B. M.: A comparison of treatment with metformin and gliclazide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34: 129–132 (1988)
- MCCLELLAND, J.: Recovery from metformin overdose. *Diabetic Med.* 2: 410–411 (1985)
- MEHNERT, H., SEITZ: Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden. *Münch. Med. Wschr.* 100: 1849 (1958)
- MOLLOY, A. M., ARDILL, J., TOMKIN, G. H.: The effect of metformin treatment on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone levels in normal subjects. *Diabetologia* 19: 93–96 (1980)
- NATTRASS, M., HINKS, L., SMYTHE, P., TODD, P. G., ALBERTI, K. G. M. M.: Metabolic effects of combined sulphonylurea and metformin therapy in maturity-onset diabetics. *Hormone Metab. Res.* 11: 332–337 (1979)
- NATTRASS, M., TODD, P. G., HINKS, L., LLOYD, B., ALBERTI, K. G. M. M.: Comparative effects of phenformin, metformin and glibenclamide in metabolic rhythms in maturity-onset diabetics. *Diabetologia* 13: 145–152 (1977)
- NOEL, M.: Kinetic study of normal and sustained release dosage forms of metformin in normal subjects. *Res. Clin. Forums* 1: 35–44 (1979)
- NOSADINI, R., AVOGARO, A., TRAVISAN, R., VALERIO, A., TESSARI, P., DUNER, E., TIENGO, A., VELUSSI, M., DELPRATO, S., KREUTZENBERG, S., MUGGEO, M., CREPALDI, G.: Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes. *Diabetes Care* 10: 62–67 (1987)
- PEDERSEN, O., NIELSEN, O., BAK, J., RECHELSEN, B., BECK-NIELSEN, H., SORENSEN, N.: The effects of metformin on adipocyte insulin action and metabolic control in obese subjects with type II diabetes. *Diabetic Med.* 6: 249–256 (1989)
- PENICAUD, L., HITIER, Y., FERRE, P., GIRARD, J.: Hypoglycaemic effect of metformin in genetically obese (fa/fa) rats results from an increased utilization of blood glucose by intestine. *Biochem. J.* 262: 881–885 (1989)
- PENTIKÄINEN, P. J.: Bioavailability of metformin. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.* 24: 213–220 (1986)
- PENTIKÄINEN, P. J., NEUVONEN, P. J., PENTTILÄ, A.: Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 16: 195–202 (1979)
- PERROT, D., CLARIS, O., GUILLAUME, C., BOUFFARD, Y., LAISNE, H.: Metformine et acidose lactique. *Revue de la littérature. Re'anim. Soins Int. Me'd. Urgence* 2: 85–91 (1986)
- PRAGER, R., SCHERNTHANER, G., GRAF, H.: Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 12: 346–350 (1986)

- PRAGER, R., SCHERNTHANER, G.: Insulin receptor binding to monocytes, insulin secretion and glucose tolerance following metformin treatment. *Diabetes* 32: 1083-1086 (1983)
- RAINS, S.G.H., WILSON, G., RICHMOND, W., ELKELES, R.S.: The reduction of low-density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with long-term therapy. *J. R. Soc. Med.* 82: 93-94 (1989)
- ROUJEAU, J.C., GUILLAUME, J.C., FABRE, J.P. et al.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch. Dermatol.* 126: 37-42 (1990)
- SCHÄFER, G.: Guanidine and biguanides. *Pharmacol. Ther.* 8: 275-295 (1980)
- SCHÄFER, G.: Biguanides: A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabète* Me'tab. 9: 148-163 (1983)
- SCHEEN, A.J., FERREIRA ALVES DE MAGALHAES, A.C., SALVATORE, T., LEFEVRE, P.J.: Modifications de la pharmacocinétique de la metformine après inhibition des alpha-glucosidases intestinales par l'acarbose chez le sujet sain. *Diabète* Me'tab. 15 (Suppl.) Abstr. 53 (1989)
- SCHERNTHANER, G.: Kritische Analyse der antidiabetischen Therapie mit Metformin: Stoffwechselwirkungen, anti-atherogene Effekte und Kontraindikationen. *Akt. Endokrin. Stoffw.* 13: 44-50 (1992)
- SIRTORI, C.R., FRANCESCHINI, G., GALLI-KIENLE, M., CIGHETTI, G., GALLI, G., BONDIOLI, A., CONTI, F.: Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 683-693 (1978)
- STERNE, J.: Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine derivatives. *Med. Chem. Ser. Monogr.* 9: 193-245 (1969)
- TOMKIN, G.H., HADDAD, D.R., WILSON, J.A., MONTGOMERY, D.A.D.: Vitamin B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy. *Br. Med. J.* 2: 685-687 (1971)
- TRISCHITTA, V., GALLO, D., PEZZINO, V., VIGNERI, R.: Metformin normalizes insulin binding to monocytes from obese non-diabetic subjects and obese type II diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 713-718 (1983)
- TUCKER, G.T., CASEY, C., PHILIPPS, P.J., CONNOR, H., WARD, J.D., WOODS, H.F.: Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12: 235-246 (1981)
- UK PDS: A Multicenter Study: United Kingdom Prospective Diabetes Study: Reduction in HbA_{1c} with basal insulin supplement, sulfonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 34: 793-798 (1985)
- VIDON, N., CHAUSSADE, S., NOEL, M., FRANCHISSEUR, C., HUCHET, B., BERNIER, J.J.: Metformin in the digestive tract. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 4: 223-229 (1988)
- WILCOCK, C., BAILEY, C.J.: Reconsideration of the inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption. *J. Pharm. Pharmacol.* 43: 120-121 (1991)
- WILCOCK, C., WYRE, N.D., BAILEY, C.J.: Subcellular distribution of metformin in rat liver. *J. Pharm. Pharmacol.* 43: 442-444 (1991)
- WOLLEN, N., BAILEY, C.J.: Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin: synergism with insulin. *Biochem. Pharmacol.* 37: 4353-4358 (1988)
- WU, M.S., JOHNSTON, P., SHEU, W.H., HOLLENBECK, C.B., JENG, C.Y., GOLDFINE, I.D., CHEN, Y., REAVEN, G.M.: Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 13: 1-8 (1990)