



**ANTIDOTES IN DEPTH 2019**  
**CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES**  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# **“Nuovi” antidiabetici orali: tossicità ed effetti avversi**

---



**Dr. Giuseppe Bacis**

Centro Antiveneni di Bergamo

Servizio Informazioni Farmaci  
in gravidanza e Allattamento

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



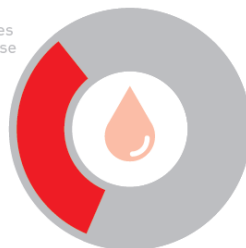
# DIABETES

DIABETES IS ON THE RISE

**422** MILLION adults have diabetes

3.7 MILLION deaths due to diabetes and high blood glucose

1.5 MILLION deaths caused by diabetes



THAT'S 1 PERSON IN 11



## Risk factors for type 2 diabetes

Genetics, age and family history of diabetes can increase the likelihood of becoming diabetic and cannot be changed. But some behaviours that increase risk can:



Unhealthy diet



1 in 3 is overweight



Physical inactivity



1 in 10 is obese



ANTIDOTES IN DEPTH 2019

CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019



# 642 MILLION by 2040

Sistema Socio Sanitario



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



## Classi di terapie orali per il diabete tipo 2:

- 1) Biguanidi (metformina)
- 2) Sulfoniluree II-III generazione (glibenclamide, glipizide, glimepride)
- 3) Meglitinidi (repaglinide, nateglinide)
- 4) Tiazolidinedioni (TZD) (pioglitazone)
- 5) Inibitori della alfa-glucosidasi (acarbose, miglitolo)
- 6) Inibitori del dipeptidil peptidasi IV (DPP-4) (sitagliptin, linagliptin)
- 7) Sequestranti acidi biliari (colestiramina, colesevelam)
- 8) Agonisti dopaminergici (bromocriptina)
- 9) Inibitori del co-trasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2) (dapaglifozin)





## Classi di terapie iniettive per il diabete tipo 2: le incretine

- 1) Agonisti del recettore glucagon like peptide 1 (GLP-1) (exenatide)
- 2) Analoghi sint



Ina

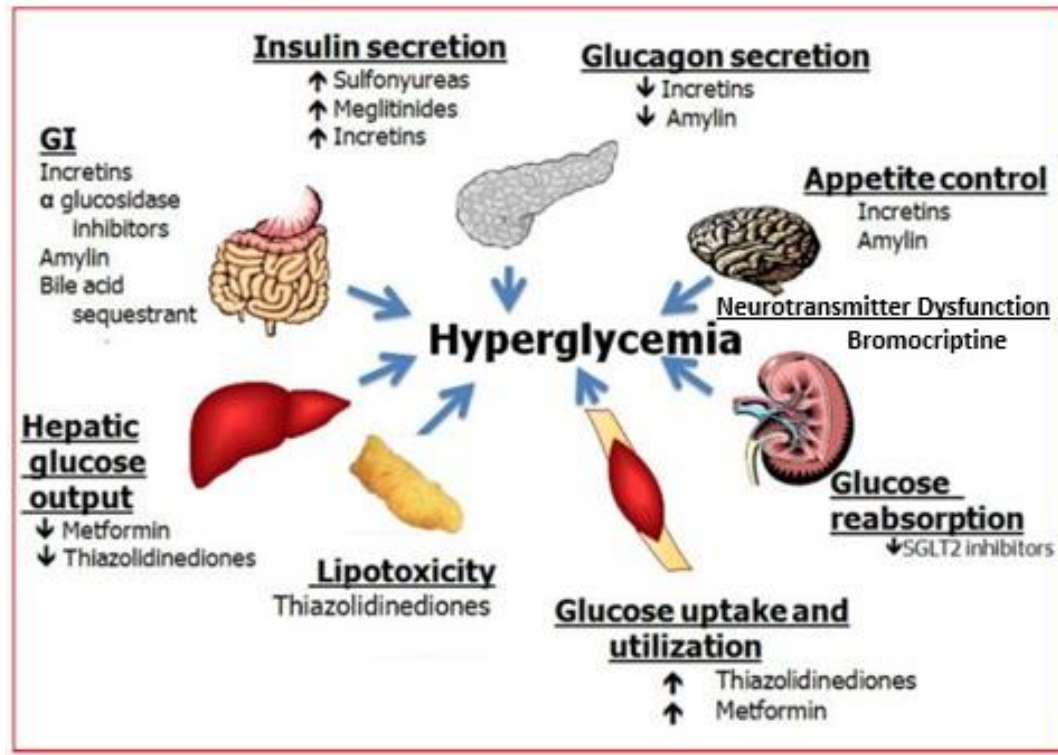


Sistema Socio Sanitario

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

 Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



Sistema Socio Sanitario

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

 Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



**FIRST-LINE therapy is metformin and comprehensive lifestyle (including weight management and physical activity)**  
 If HbA<sub>1c</sub> above target proceed as below



**ESTABLISHED ASCVD OR CKD**

**NO**

**WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD**

**ASCVD PREDOMINATES**

**EITHER/ OR**

GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>

SGLT2i with proven CVD benefit<sup>1</sup>, if eGFR adequate<sup>2</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin<sup>4</sup>
- TZD<sup>5</sup>
- SU<sup>6</sup>

**HF OR CKD PREDOMINATES**

**PREFERABLY**

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOs if eGFR adequate<sup>3</sup>

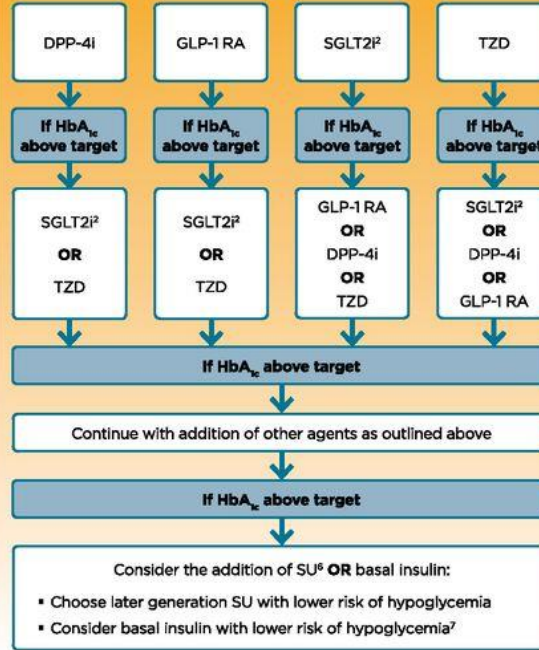
**OR**

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate<sup>2</sup> add GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>

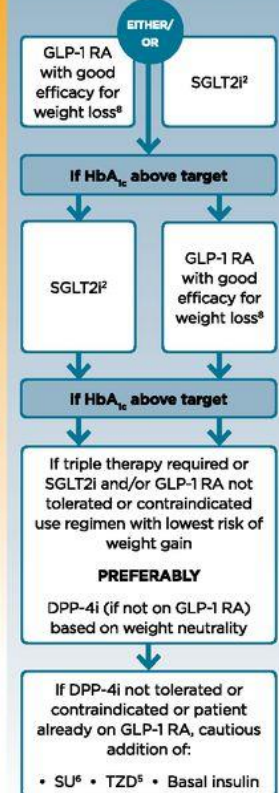
If HbA<sub>1c</sub> above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit<sup>1</sup>
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin<sup>4</sup>
- SU<sup>6</sup>

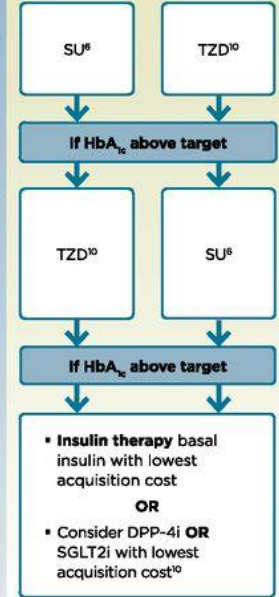
**COMPPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA**



**COMPPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS**



**COST IS A MAJOR ISSUE<sup>9-10</sup>**



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH Insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

## Risk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis With Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus

Systematic Review and Meta-analysis

Shelley R. Salpeter, MD; Elizabeth Greyber, MD; Gary A. Pasternak, MD; Edwin E. Salpeter, PhD

Arch Intern Med. 2003;163:2594-2602

### REVIEW ARTICLE

Drug Saf 2010; 33 (9): 727-740  
0114-5916/10/0009-0727/\$49.95/0

© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved.

## Lactic Acidosis Induced by Metformin Incidence, Management and Prevention

Jean-Daniel Lalau

Clinical Toxicology (2014), 52, 129–135  
Copyright © 2014 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online  
DOI: 10.3109/15563650.2013.860985

POISON CENTRE

Metformin accumulation: Lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy\*

S. VECCHIO,<sup>1</sup> A. GIAMPRETI,<sup>1</sup> V. M. PETROLINI,<sup>1</sup> D. LONATI,<sup>1</sup> A. PROTTI,<sup>2</sup> P. PAPA,<sup>3</sup> C. ROGNONI,<sup>1</sup> A. VALLI,<sup>3</sup> L. ROCCHI,<sup>3</sup> L. ROLANDI,<sup>3</sup> L. MANZO,<sup>1</sup> and C. A. LOCATELLI<sup>1</sup>



ANTIDOTES IN DEPTH 2019

CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# Metformina

## Pubmed

**1959-2019: 20.618 articoli**

**2019: 1.871 articoli**

**informa**  
healthcare

# Acidosi lattica

## Pubmed

**1969-2019: 901 articoli**

**2019: 52 articoli**



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

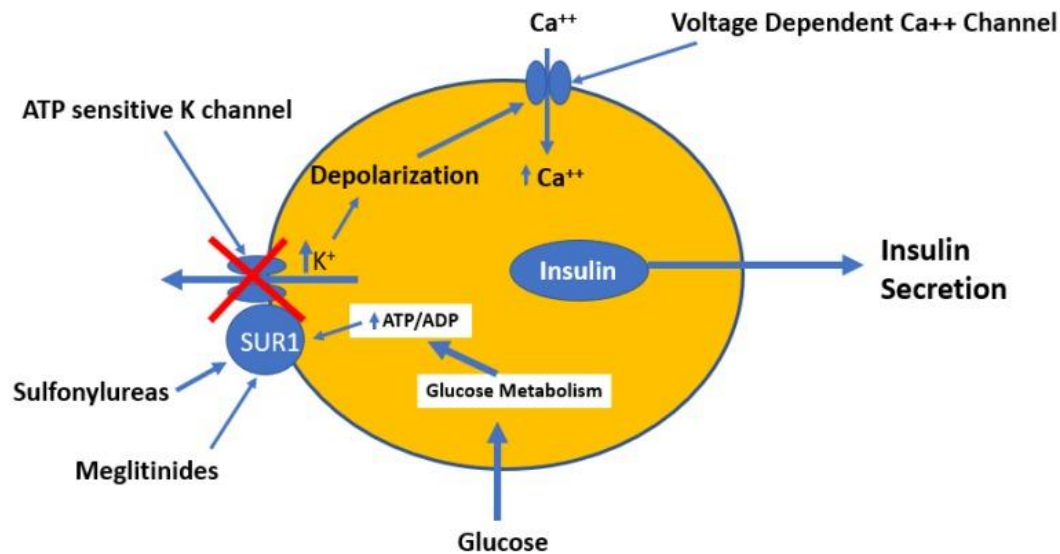


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Sulfoniluree II generazione: glibenclamide, glipizide III generazione: glimepride







ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## **Sulfoniluree II generazione: glibenclamide, glipizide** **III generazione: glimepride**

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 1-2 %

**Vantaggi terapeutici:** - sicurezza nell'utilizzo prolungato  
- basso costo

**Svantaggi:** - episodi ipoglicemici  
- aumento ponderale  
- attenta personalizzazione del dosaggio



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# **Sulfoniluree II generazione: glibenclamide, glipizide III generazione: glimepride**

## **ADR**

**Ipoglicemia**, nausea, vomito, ittero colestatico, aumento transaminasi, iponatremia da SIADH, anemia emolitica, aplasia midollare, rash, eritemi, dermatite esfoliativa



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019

CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES

Pavia, 11 – 13 novembre 2019

### Central Nervous System Effects (Neuroglycopenia)

Lethargy to coma  
Dizziness  
Slurred speech, blurred vision, ataxia  
Irritability, anxiety, agitated delirium  
Headache  
Confusion, cognitive dysfunction, memory loss  
Seizures (single or multiple; focal or generalized)  
Focal neurologic deficits  
Hallucinations, altered personality  
Generalized weakness  
Paresthesias

### Autonomic and Other Effects

Diaphoresis  
Tachycardia, palpitations, tachyarrhythmias  
Syncope  
Hypertension  
Hunger  
Nausea, vomiting  
Tremor  
Piloerection  
Tachypnea  
Peripheral vasoconstriction, pallor  
Hypothermia

# IPOGLICEMIA

## segni e sintomi

Sistema Socio Sanitario



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# Sulfoniluree II generazione: glibenclamide, glipizide III generazione: glimepride

## Intossicazione acuta

Clinica: **grave ipoglicemia** con segni e sintomi correlati, insufficienza respiratoria, ARDS, tachiaritmie, alterazioni QT e onda T, acidosi metabolica, riduzione K, Na, Mg, Ca, PO<sub>4</sub>, ipotermia  
ipoglicemia **si presenta da 30 minuti a 16 ore**  
dopo ingestione



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# **Sulfoniluree II generazione: glibenclamide, glipizide III generazione: glimepride**

## **Intossicazione acuta**

**Terapia: sostegno funzioni vitali e correzione ipoglicemia con  
infusioni di glucosio ipertonico;  
decontaminazione gastroenterica (gastrolusi, carbone attivato)  
correzione alterazioni elettroliti**







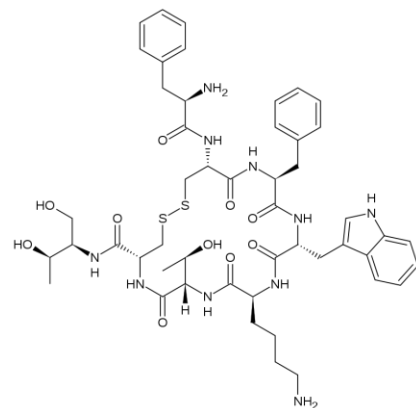
ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

*Clinical Toxicology* (2012), 50, 795–804  
Copyright © 2012 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online  
DOI: 10.3109/15563650.2012.734626

REVIEW ARTICLE

# Octreotide for the treatment of sulfonylurea poisoning

MIGUEL GLATSTEIN<sup>1,2</sup>, DENNIS SCOLNIK<sup>3,4</sup>, and YEDIDIA BENTUR<sup>5</sup>



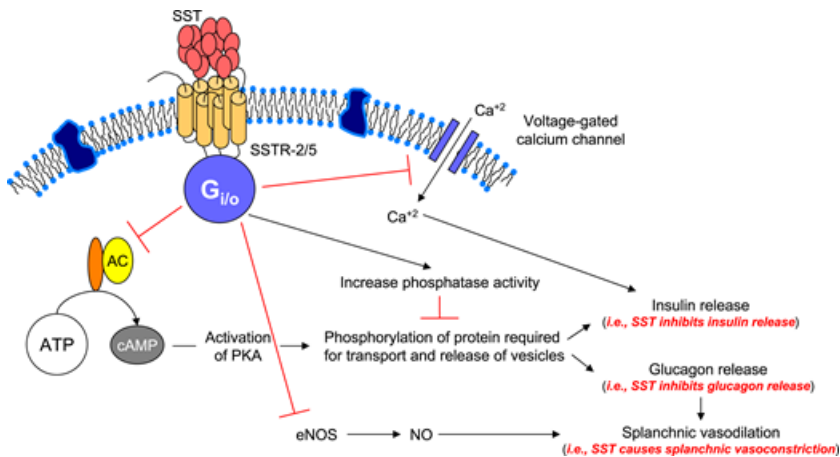
 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
 CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
 Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Octreotide

**Meccanismo d'azione:** analogo sintetico della somatostatina, inibisce la liberazione dell'insulina e del glucagone

**Posologia adulti:** 50-100 mcg (ev, sc) ogni 6 ore per 4 volte

**Posologia pediatrica:** 1.0-1.5 mcg/kg (ev, sc) ogni 6 ore per 2-3 volte

**Effetti collaterali:** nessuno



## Conclusions

**Sulfonylurea-induced hypoglycemia can be life threatening**, especially in young children and in the elderly, and requires prolonged infusion of hypertonic dextrose and close monitoring of serum glucose concentrations.

However, **dextrose is a potent stimulus for additional insulin release** in sulfonylurea poisoned patients and can result in recurrent and prolonged rebound hypoglycemia.

Although relatively limited, the available data suggest that **octreotide should be considered first-line therapy** in both pediatric and adult sulfonylurea Poisoning with clinical and laboratory evidence of hypoglycemia.

Maintenance doses of octreotide may be required to prevent recurrent hypoglycemia.

M. Glatstein, D. Scolnik & Y. Bentur (2012) Octreotide for the treatment of sulfonylurea poisoning  
Clinical Toxicology, 50(9): 795-804



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

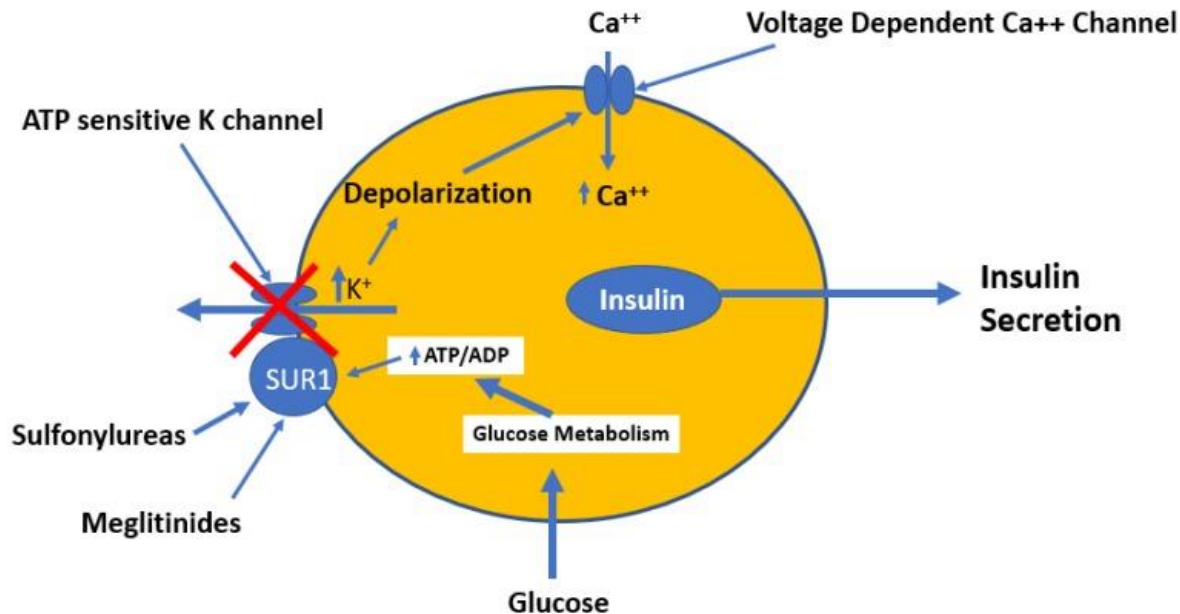


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Meglitinidi: repaglinide, nateglinide





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Meglitinidi: repaglinide, nateglinide

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 1.0-1.5 %

**Vantaggi terapeutici:** - rapidità d'azione e breve durata  
- ottimali per uso ai pasti

**Svantaggi:** - pochi dati di sicurezza su terapie prolungate  
- aumento ponderale  
- episodi ipoglicemici



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Meglitinidi: repaglinide, nateglinide

**ADR:** nausea, vomito, ipoglicemia,  
aumento ponderale

### Intossicazione acuta

Simile alle sulfaniluree ma con durata minore

**Antidoto:** octreotide ???

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

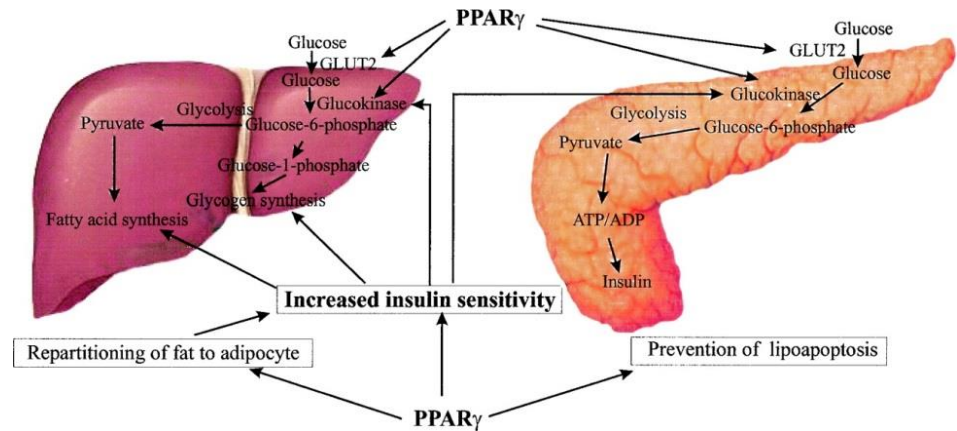
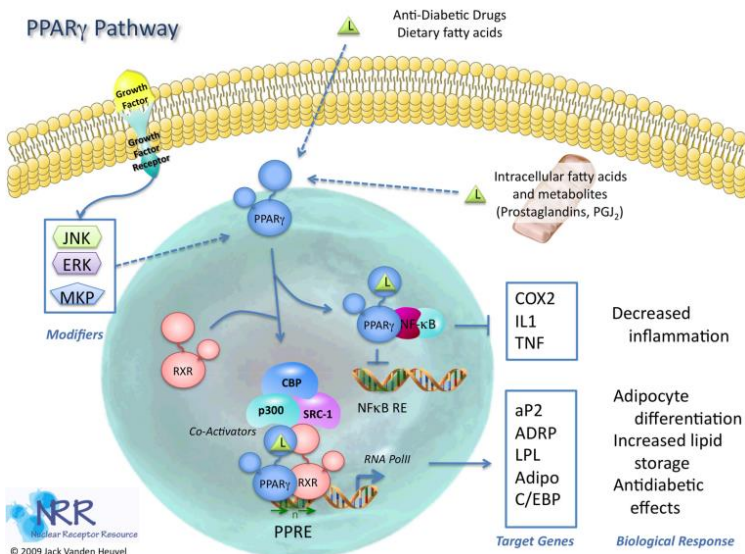


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Tiazolidinedioni: pioglitazone



peroxisome proliferator-activated receptor gamma



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Tiazolidinedioni: pioglitazone

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 0.5-1.4 %

**Vantaggi terapeutici:** - basso rischio episodi ipoglicemici  
- possibile riduzione PA

**Svantaggi:** - pochi dati di sicurezza su terapie prolungate  
- fratture spontanee  
- aumento ponderale  
- rari edemi periferici e scompenso cardiaco

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Tiazolidinedioni: pioglitazone

**ADR:** cefalea, mialgie, anemia, edemi declivi, aumento ponderale, scompenso cardiaco, alterazioni epatiche (troglitazone ritirato nel 2000)

### Intossicazione acuta

**Sintomi:** non riportati dopo sovradosaggio di una settimana

**Terapia:** sintomatica



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

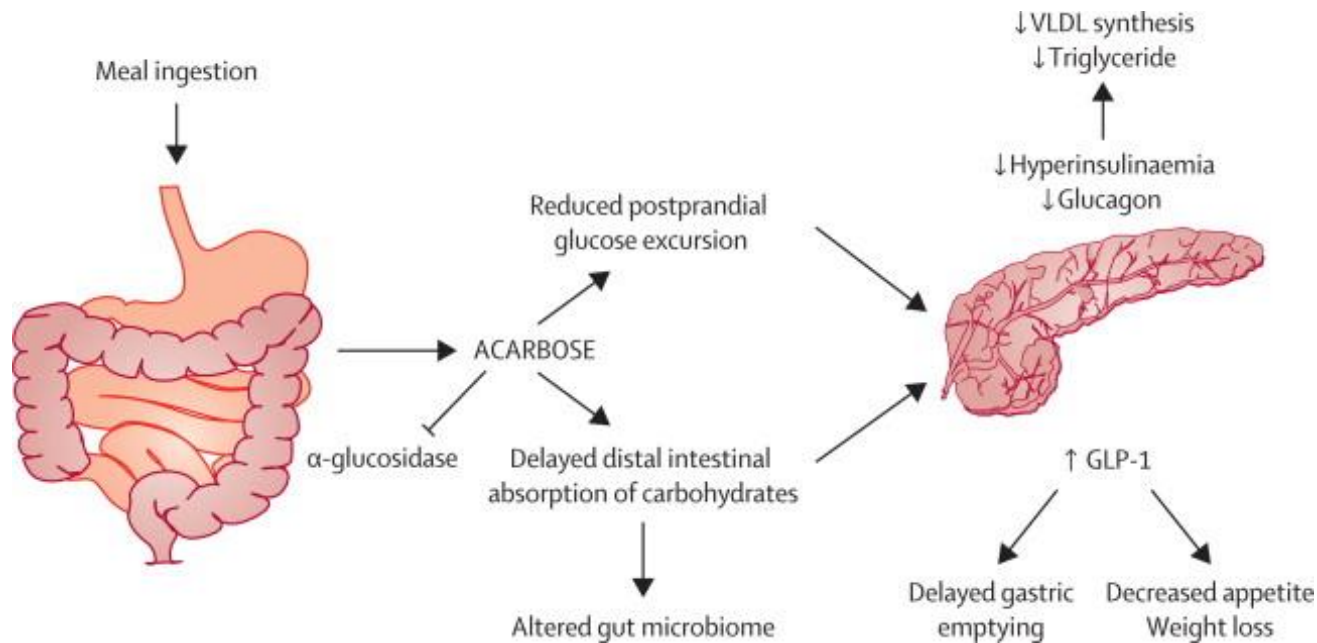


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Inibitori della alfa-glucosidasi: acarbose, miglitolo







ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## **Inibitori della alfa-glucosidasi: acarbose, miglitolo**

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 0.5-0.8 %

**Vantaggi terapeutici:** - nessun aumento ponderale  
- basso costo

**Svantaggi:** - pochi dati di sicurezza su terapie prolungate  
- effetti gastrointestinali (diarrea, meteorismo, coliche)  
- alterazione del microbioma intestinale  
- raramente aumento transaminasi





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# Inibitori della alfa-glucosidasi: acarbose, miglitolo

Intossicazione acuta

**Sintomi:** addominalgia, coliche, meteorismo, diarrea

**Terapia:** sintomatica



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

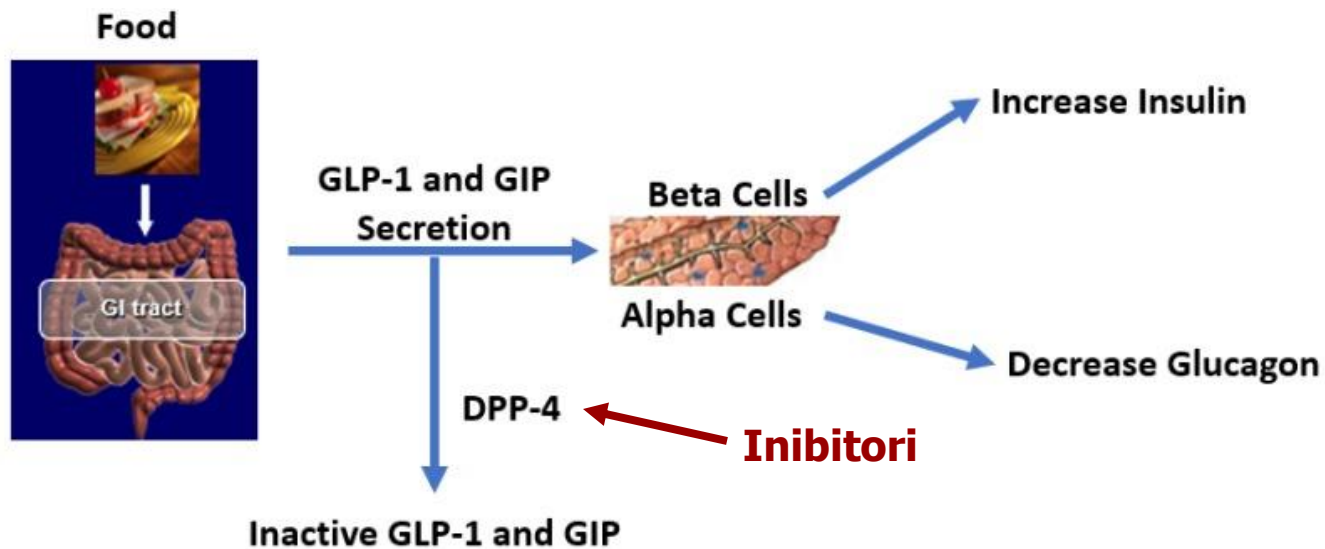


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Inibitori dipeptidil peptidasi IV: sitagliptin, linagliptin





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Inibitori dipeptidil peptidasi IV: sitagliptin, linagliptin

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 0.5-0.8 %

**Vantaggi terapeutici:**

- nessun aumento ponderale
- basso rischio episodi ipoglicemici
- possibili effetti sulla funzione delle cellule beta

**Svantaggi:**

- pochi dati di sicurezza su terapie prolungate
- pancreatiti (?), tumori pancreas (?)
- alterazioni epatiche (?)

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# Inibitori dipeptidil peptidasi IV: sitagliptin, linagliptin

## Intossicazione acuta

**Sintomi:** ipoglicemia da lieve a moderata

**Terapia:** infusione di glucosio ipertonico

**Antidoto:** octreotide ???



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

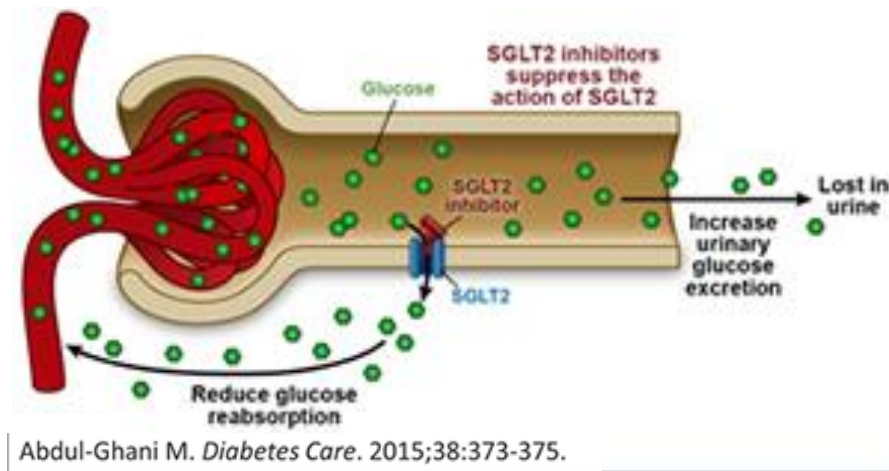


Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# Inibitori del co-trasportatore-2 Na-glucosio (SGLT2): dapaglifozin, canaglifozin





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Inibitori SGLT2: dapaglifozin, canaglifozin

Riduzione HBA<sub>1c</sub>: 1.0-1.5 %

**Vantaggi terapeutici:**

- calo ponderale
- basso rischio episodi ipoglicemici
- possibili effetti sulla funzione delle cellule beta

**Svantaggi:**

- pochi dati di sicurezza su terapie prolungate
- candidosi ai genitali e infezioni vie urinarie
- peggioramento funz. renale già alterata
- chetoacidosi diabetica? fratture spontanee?







ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

# Inibitori SGLT2: dapaglifozin, canaglifozin

## Intossicazione acuta

**Sintomi:** glicosuria importante, possibile alterazione funz. renale

**Terapia:** sintomatica



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



## Conclusioni 1

- Gli agenti ipoglicemizzanti (sulfoniluree, meglitimidi, inibitori DPP-4) determinano **ipoglicemia**;
- I pazienti con intossicazione da agenti ipoglicemizzanti devono essere tenuti in **osservazione per almeno 24 ore**;
- Nell'**ipoglicemia da sulfoniluree**, dopo l'iniziale correzione con glucosio, può essere indicato **l'utilizzo dell'octreotide per prevenire ulteriore ipoglicemia**





ANTIDOTES IN DEPTH 2019  
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES  
Pavia, 11 – 13 novembre 2019

## Conclusioni 2

- Gli agenti anti-iperglicemici (metformina, tiazolidinedioni, inibitori  $\alpha$ -glucosidasi, inibitori SGLT2)  
è **improbabile** che determinino ipoglicemia



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



# CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

Numero Verde

800-883300

gratuito



# GRAZIE !!!



Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

[gbacis@asst-pg23.it](mailto:gbacis@asst-pg23.it)