



Nuove terapie metaboliche e regressione del rischio cardiovascolare: acarbosio, glitazonici e inibitori CB1 Lo stato dell'arte

Alberto De Micheli
U.O. Diabetologia
Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

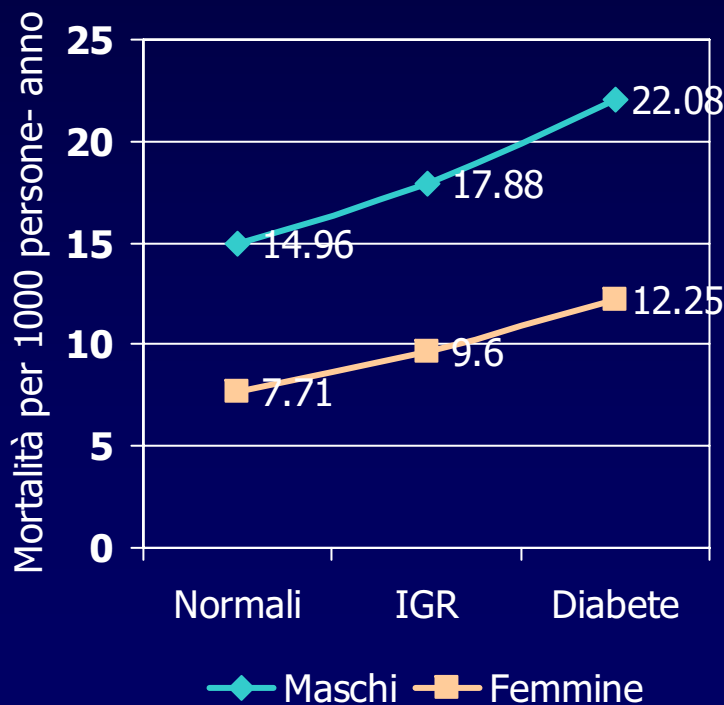
XXXVII CONGRESSO NAZIONALE DI CARDIOLOGIA. ANMCO 2006
Firenze, 31 maggio- 3 giugno 2006

Simposio Congiunto
ANMCO - Associazione Medici Diabetologi (AMD)
Firenze, 1 giugno 2006

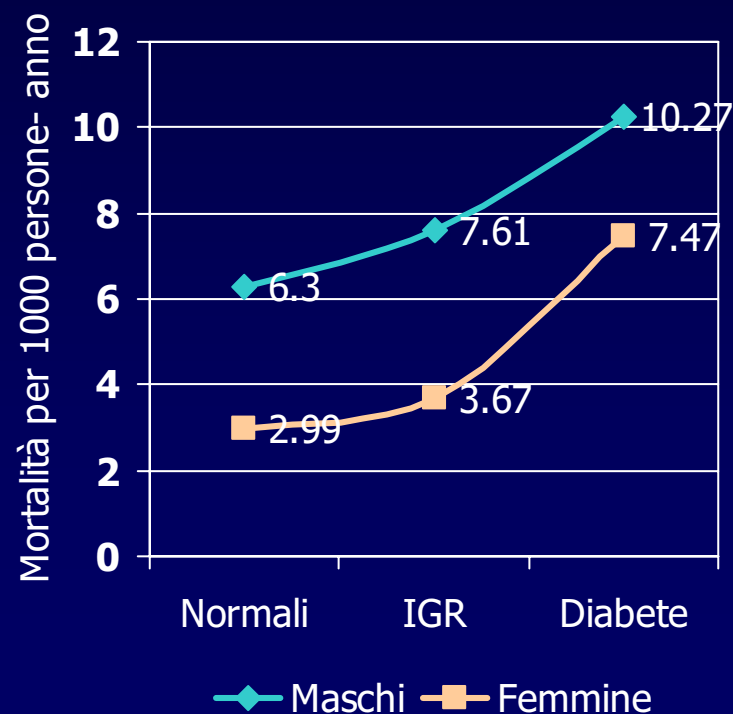
Diabete e patologia cardiovascolare: i numeri

Incremento della mortalità in relazione alla tolleranza ai CHO

Mortalità per ogni causa



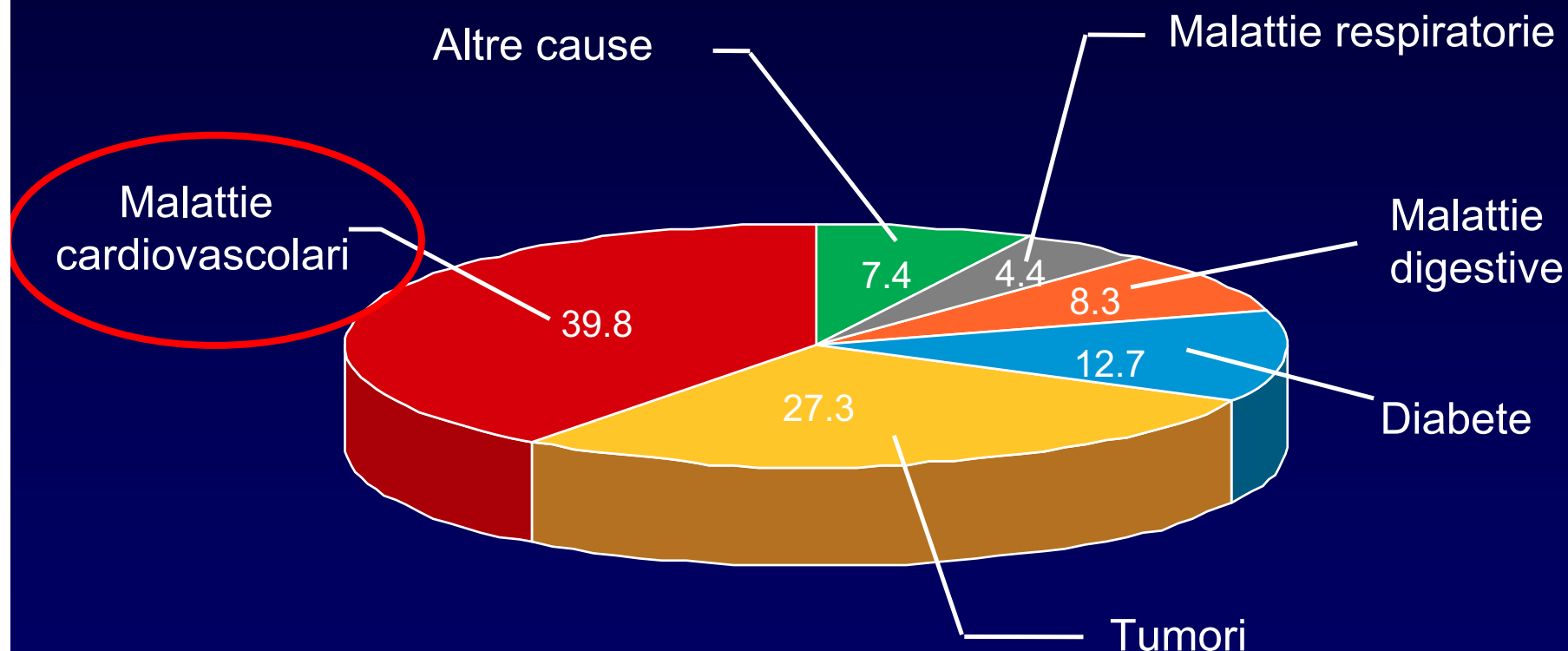
Mortalità cardiovascolare



Alberto De Micheli, giugno 2006

Cause di mortalità nel diabete tipo 2

(Verona Diabetes Study)

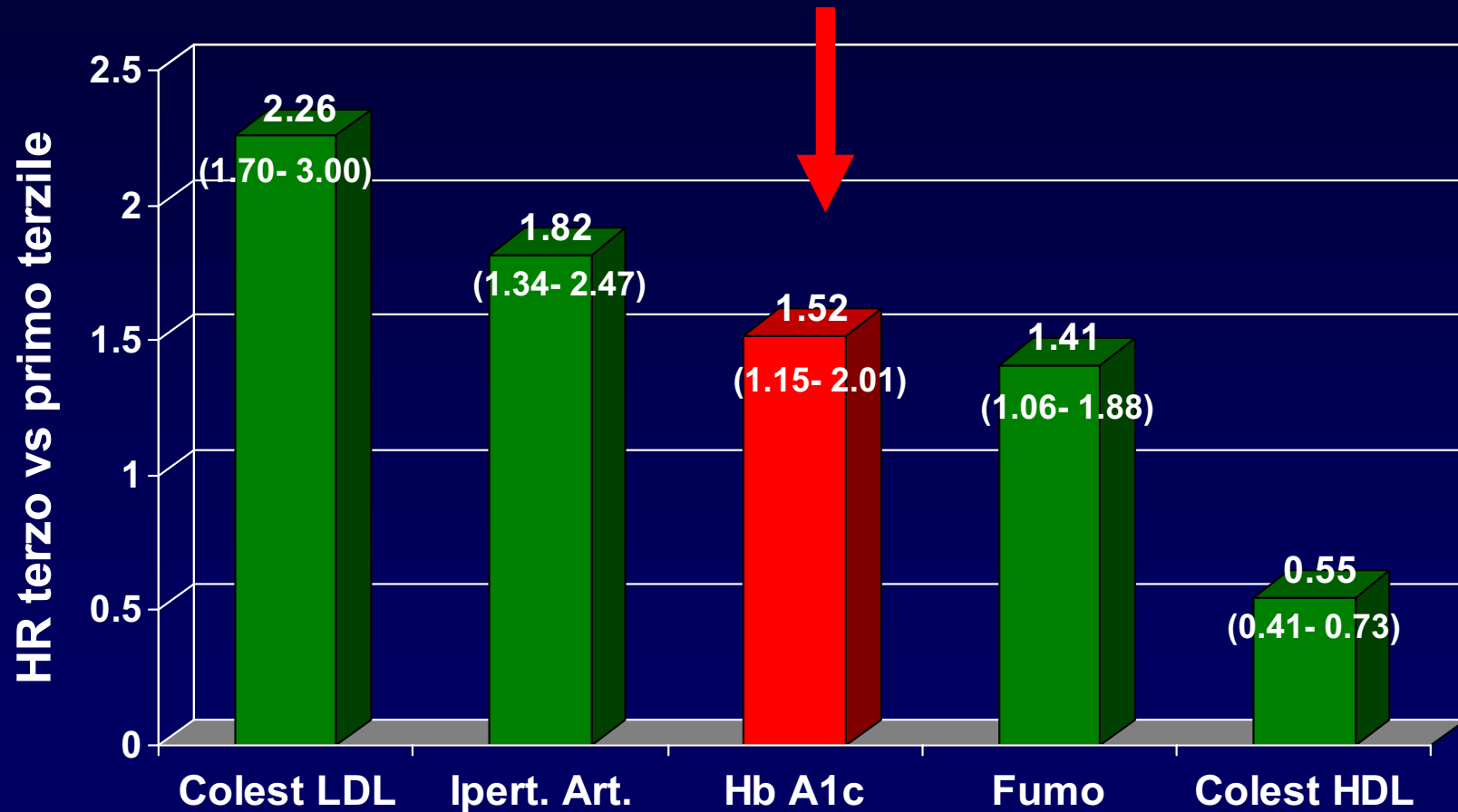


N=7148, follow-up a 10 anni (1986-1995)

Alberto De Micheli, giugno 2006

De Marco R et al, Diabetes Care 1999; 22: 756- 61

Significato predittivo per cardiopatia ischemica dei diversi fattori di rischio cv nei diabetici



Alberto De Micheli, giugno 2006

Terapia ipoglicemizzante

Utilità e limiti

Linee guida globali per il diabete tipo 2, IDF 2005: raccomandazioni per il controllo glicemico

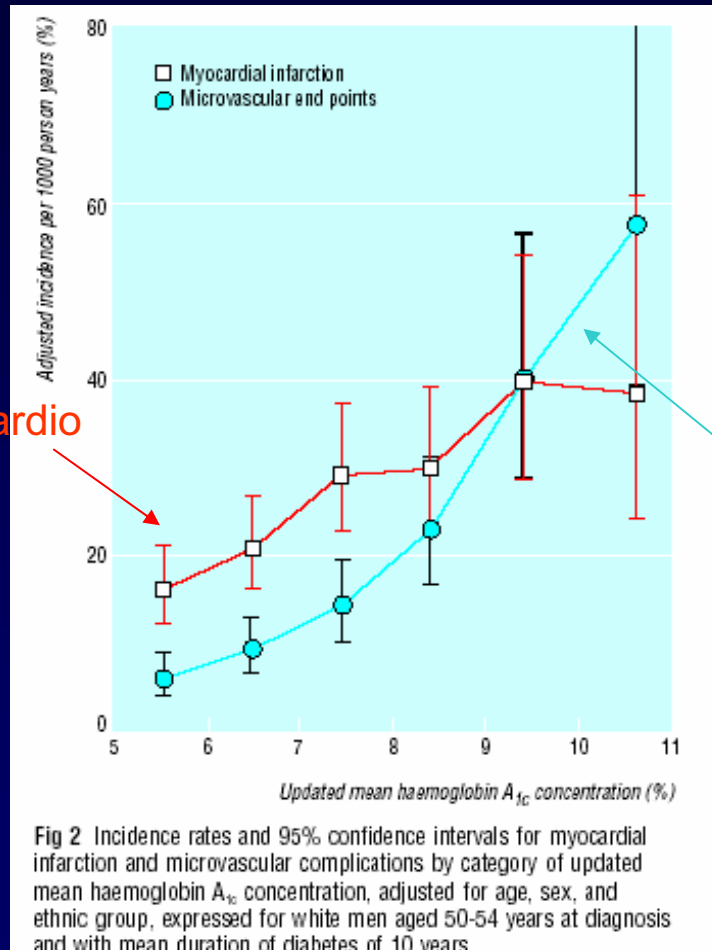
Obiettivi

TT1 Informa i diabetici del fatto che mantenere valori di **HbA1c < 6.5 %** allineati a quelli del DCCT minimizza il loro rischio di sviluppare complicanze

TT5 I valori obiettivo equivalenti per la glicemia capillare sono **<110 mg/dl prima di pasti** e **<145 mg/dl 1-2 h dopo i pasti**

Relazione fra HbA1c e complicanze micro e macrovascolari nel diabete tipo 2

Infarto del miocardio



Complicanze microvascolari

Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

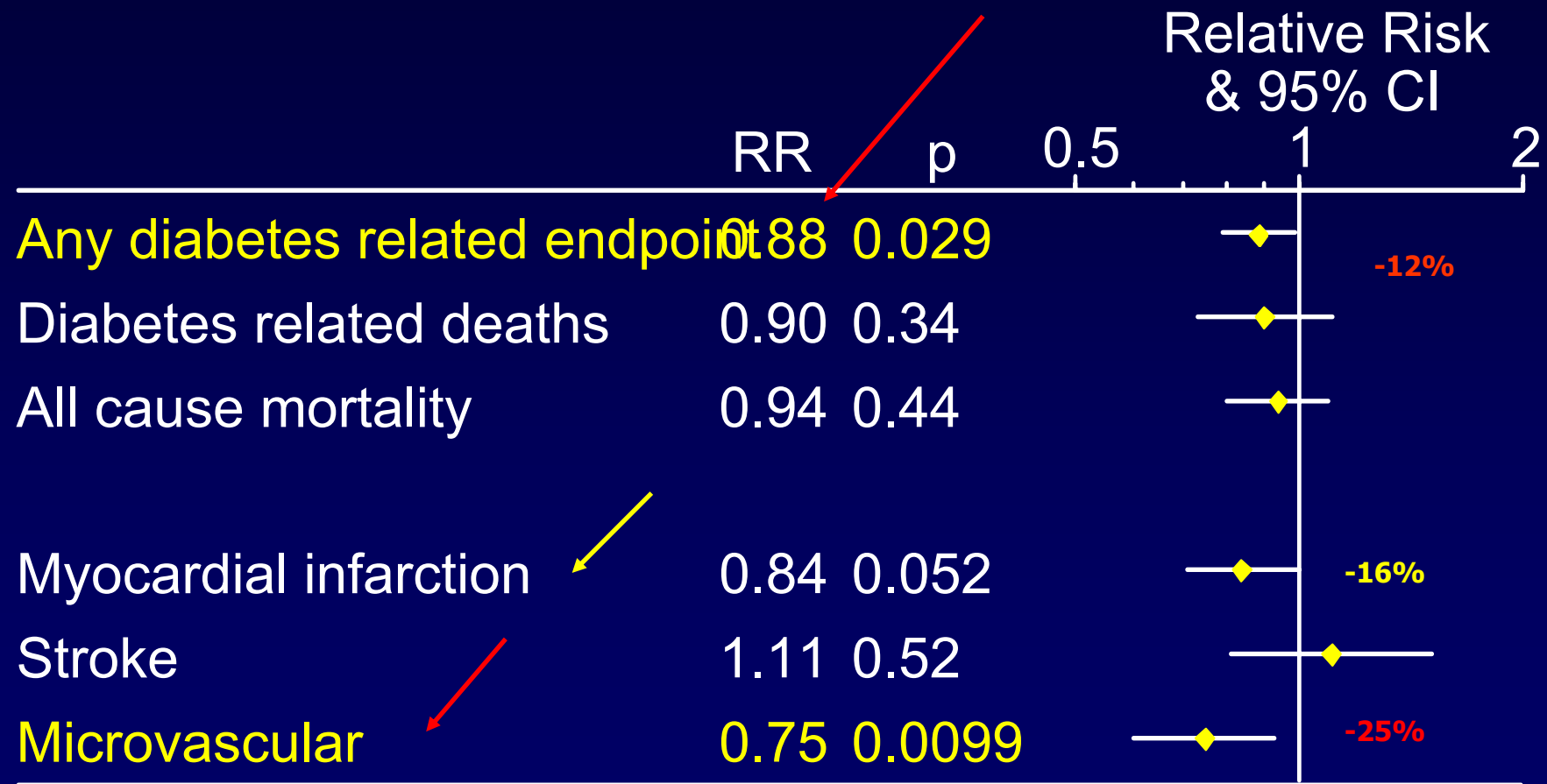
Alberto De Micheli, giugno 2006

UKPDS 35, Stratton IM, BMJ 2000; 321:405-12

Use degli ipoglicemizzanti orali secondo l'IDF

- OA1** Begin oral glucose-lowering drugs when **lifestyle interventions** alone are unable to maintain blood glucose control at target levels. Maintain support for lifestyle measures throughout the periods of use of these drugs.....
- OA2** **Begin with metformin** unless evidence or risk of renal impairment.....Monitor renal function and risk of significant renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) in people taking metformin.
- OA3** Use **sulfonylureas** when metformin fails to control glucose concentrations to target levels, or as a first-line option in the person who is **not overweight**.....
- OA4** Use a **PPAR- γ agonist (thiazolidinedione)** when glucose concentrations are not controlled to target levels, adding it:
- to metformin as an alternative to a sulfonylurea, or
 - to a sulfonylurea where metformin is not tolerated, or
 - to the combination of metformin and a sulfonylurea.
- Be alert to the contra-indication of **cardiac failure**, and warn the person with diabetes of the possibility of development of significant **oedema**.
- OA5** Use **α -glucosidase** inhibitors as a further option. They may also have a role in some people intolerant of other therapies.....

UKPDS: Compenso glicemico e complicanze del diabete

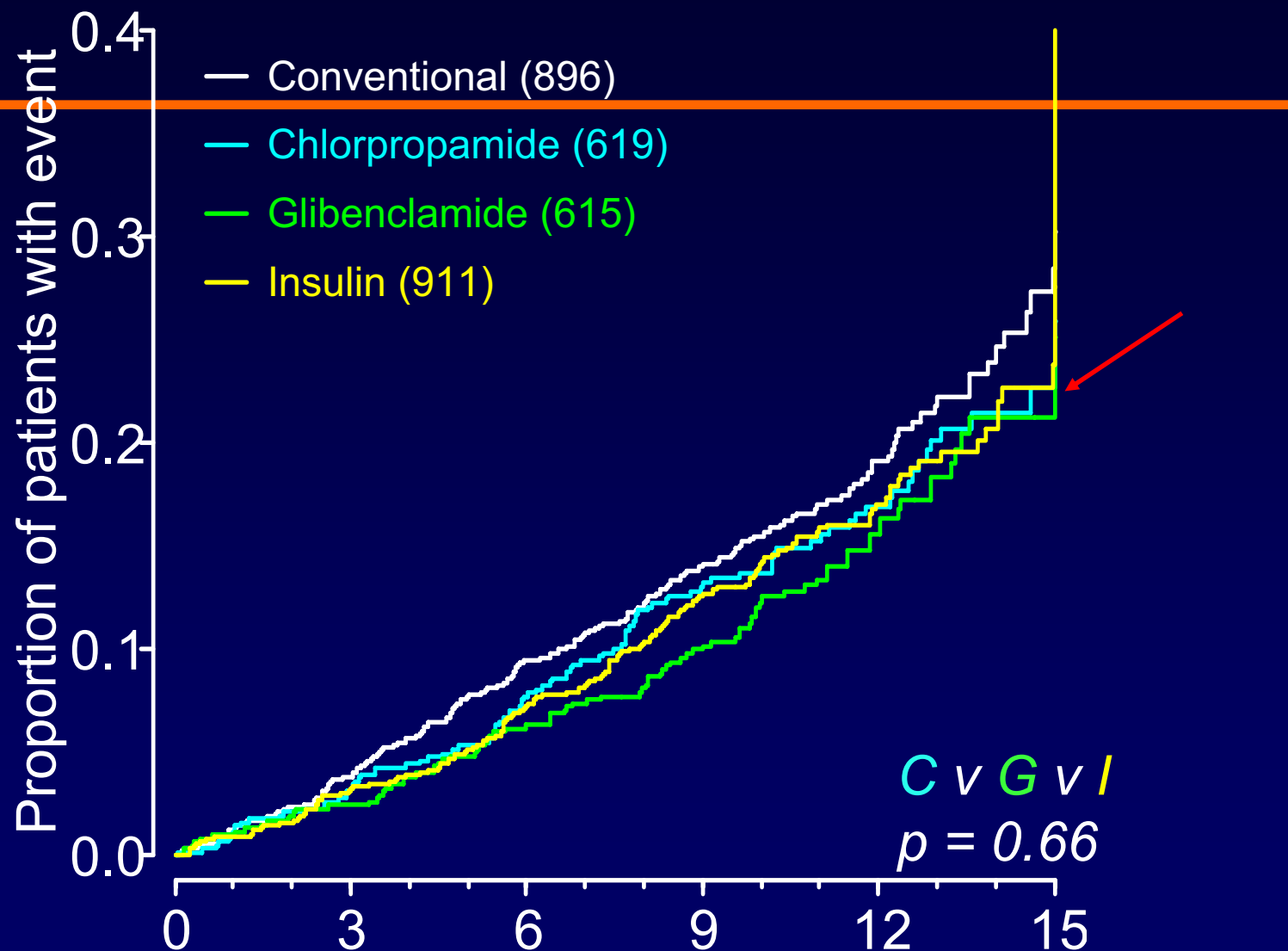


Alberto De Micheli, giugno 2006

Favours Favours
intensive conventional

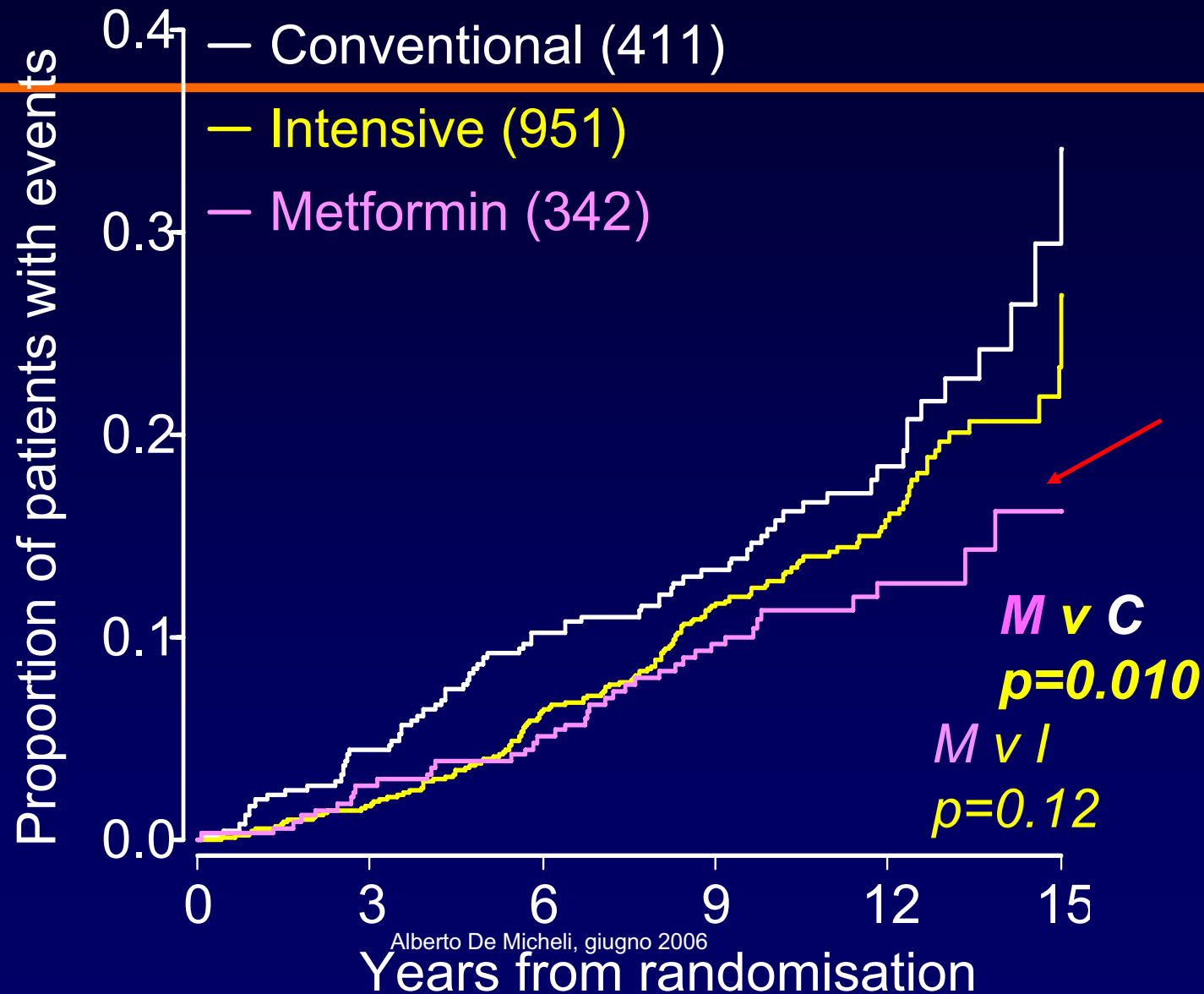
UKPDS 33, Lancet 1998; 352: 837-53

UKPDS: Terapia insulinica vs sulfoniluree nella prevenzione dell'IMA



Alberto De Micheli, giugno 2006
Years from randomisation

UKPDS: Vantaggi della metformina nella prevenzione dell'infarto del miocardio in diabetici in sovrappeso



Alberto De Micheli, giugno 2006

Years from randomisation

12

UKPDS 34, Lancet 1998; 352: 854- 65

UKPDS: analisi costo- utilità

	Differenza di costo	Beneficio (QALY)	Rapporto costo/ utilità *
Insulina/ sulfonilurea	€1312.74	0.15	€ 8951.59
Metformina	- €1516.19	0.55	N.A.

*costo per QALY guadagnato

Alberto De Micheli, giugno 2006

Clarke PM Diabetologia 2005; 48: 868– 877

Le nuove terapie metaboliche

- Ridurre il rischio cardiovascolare
- Ottimizzare il compenso minimizzando il rischio di ipoglicemia
- Migliorare la qualità di vita

Acarbosio

Farmacologia dell'acarbosio

Chimica e meccanismo d'azione

- ❑ Oligosaccaride di origine microbica
- ❑ Inibitore della α -glucosidasi dell'orletto a spazzola intestinale, glicioamilasi e sucralasi, con debole effetto sulla α amilasi pancreatica

Azioni farmacologiche

- ❑ Ridotto e rallentato assorbimento di amido, destrine, e disaccaridi
- ❑ Ridotta iperglicemia post-prandiale
- ❑ Ridotta insulinemia post prandiale
- ❑ Aumentata sensibilità all'insulina
- ❑ Non stimola la secrezione insulinica
- ❑ Azione ipoglicemizzante: 30-50% degli altri ipoglicemizzanti orali

Il razionale

Effetti metabolici dell'iperglicemia post-prandiale

- L'iperglicemia postprandiale aumenta lo stress ossidativo→
 - Danno endoteliale
 - Attivazione di altre vie metaboliche delle complicanze diabetiche
- L'incremento glicemico peggiora la dislipidemia post prandiale
 - L'iperlipemia post- prandiale contribuisce al rischio cardiovascolare

Ceriello A Arch Intern Med. 2004; 164: 2090- 2095

Studi clinici

- Il contributo preciso dell'iperglicemia postprandiale sul controllo glicemico globale nei diabetici **non è ben definito**
- In **studi epidemiologici** l'elevata glicemia dopo carico (2-h OGTT) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale
- Pertanto, in individui che abbiano valori di glicemia pre-prandiale nel target, ma che non raggiungano gli obiettivi di HbA_{1c}, è **possibile ridurre la HbA_{1c} prendendo in considerazione il monitoraggio della glicemia 1-2 ore dopo l'inizio del pasto e finalizzando il trattamento a valori <180 (145) mg/dl**
- Comunque l'effetto di questo approccio sulle complicanze micro- e macrovascolari non è stato studiato e **non esistono RCT sui diabetici**

ADA Standard of Medical care Diabetes Care 2006; 29 (S1): S4- S42

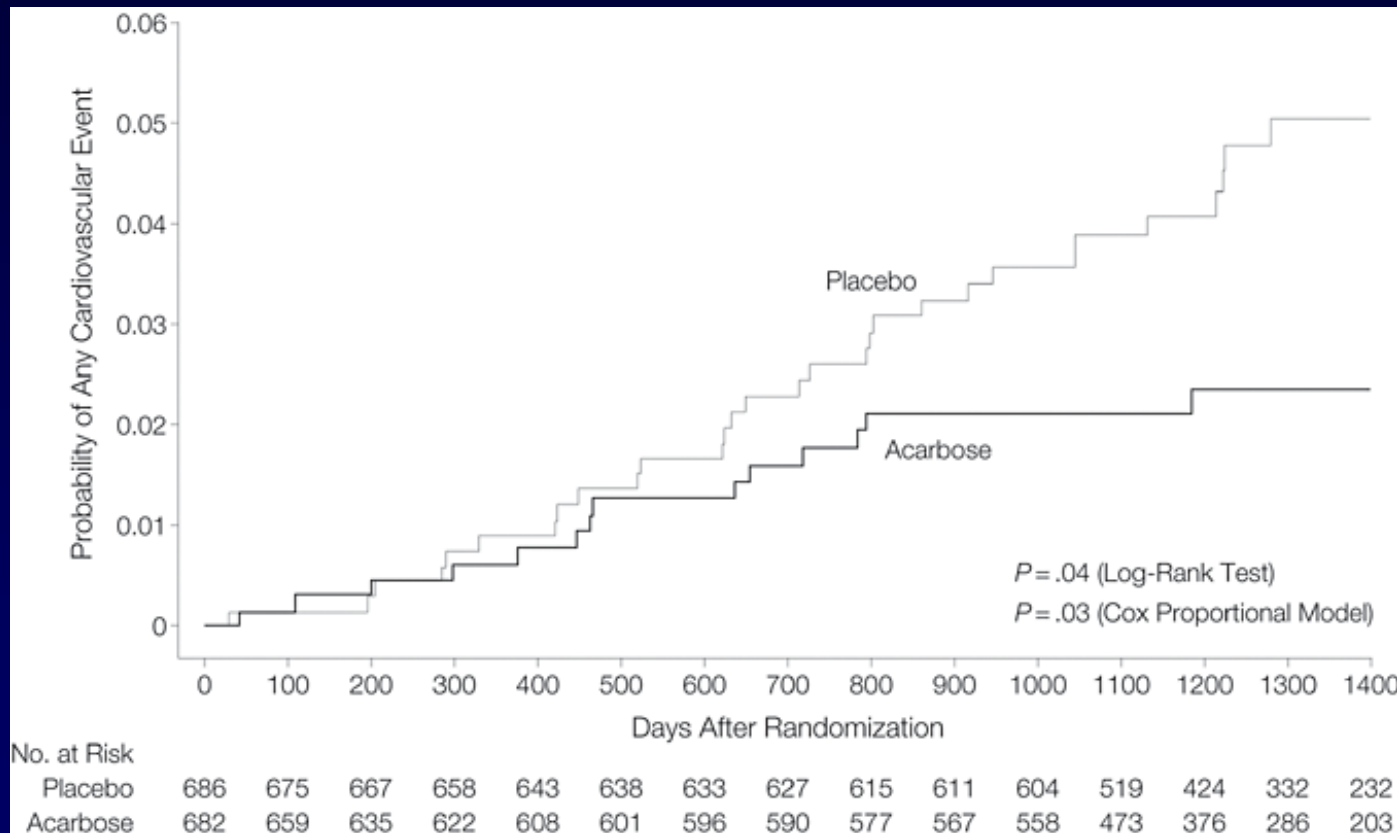
ADA Consensus Statement Diabetes Care 2001; 24: 775- 778

IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005

Alberto De Micheli, giugno 2008

STOP-NIDDM Trial

Effetto dell'acarbiosio sulla probabilità di eventi cardiovascolari in ipotolleranti ai carboidrati



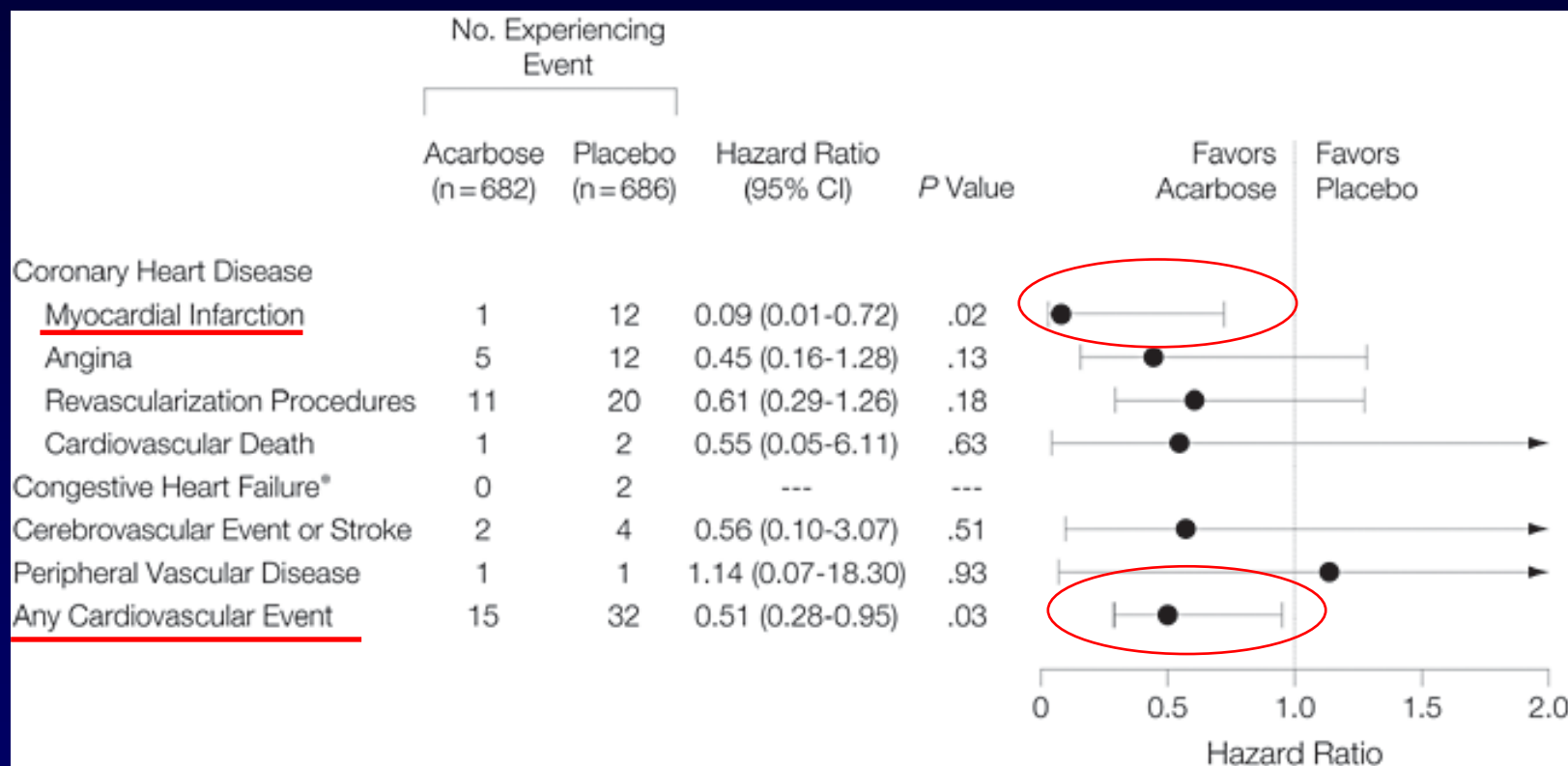
JAMA

Alberto De Micheli, giugno 2006

Chiasson, J.-L. et al. JAMA 2003; 290: 486- 494

STOP-NIDDM Trial

Effetto dell'acarbiosio sullo sviluppo di malattie cardiovascolari in ipotolleranti ai carboidrati

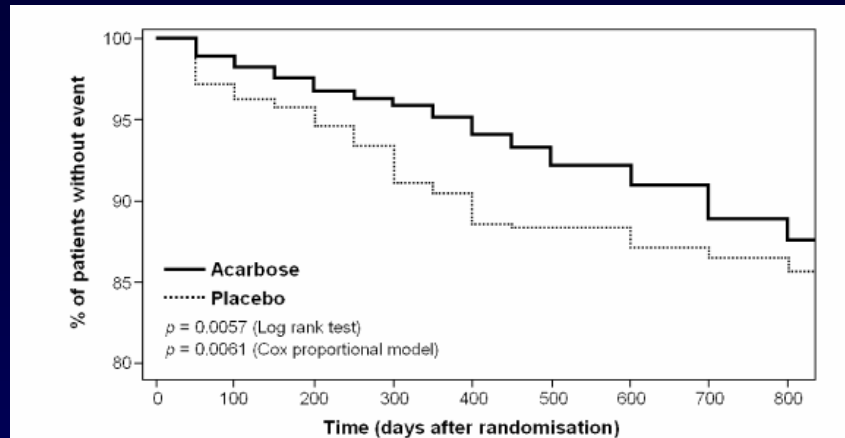


JAMA

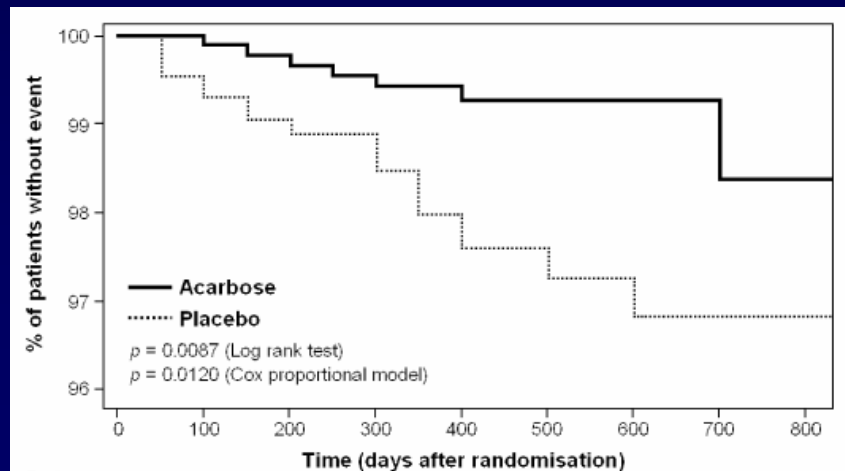
Alberto De Micheli, giugno 2006

Chiasson, J.-L. et al. JAMA 2003; 290: 486- 494.

Riduzione di eventi cardiovascolari in diabetici con acarbose: metanalisi



Ogni evento cv
HR 0.65 (95% CI 0.48–0.88;
 $p = 0.0061$)



Infarto del miocardio
HR 0.36 (95% CI 0.16–0.80;
 $p = 0.0120$)

Azioni degli inibitori della α glicosidasi

Cochrane systematic review and meta-analysis

- ❑ Compared with placebo, AGIs had a beneficial effect on **Hb A_{1c}** (acarbose -0.77% ; miglitol -0.68%), **fasting and postload blood glucose and postload insulin**
- ❑ Acarbose decreased the **BMI** by 0.17 kg/m^2 (95% CI $0.08-0.26$)
- ❑ None of the AGIs had an effect on **plasma lipids**
- ❑ **We found no evidence for an effect on mortality or morbidity**

Glitazonici

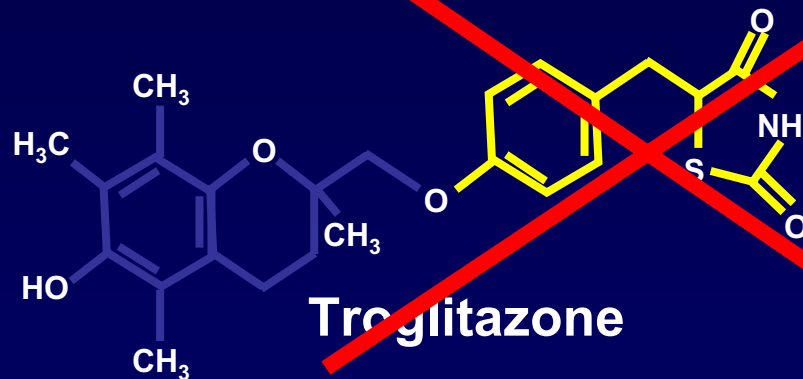
Tiazolidinedioni: agonisti del PPAR γ strutturalmente diversi

Peroxisome-proliferator-activated receptor γ :
fattore di trascrizione nucleare che regola l'espressione di geni



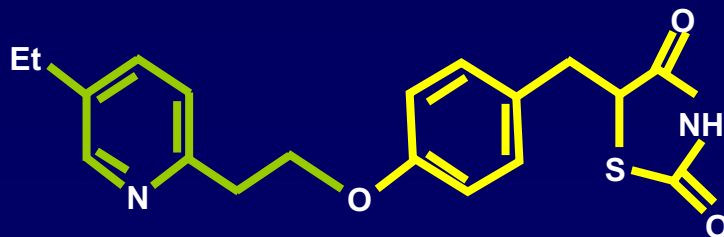
Rosiglitazone

SmithKline Beecham



Troglitazone

Sankyo/Parke-Davis

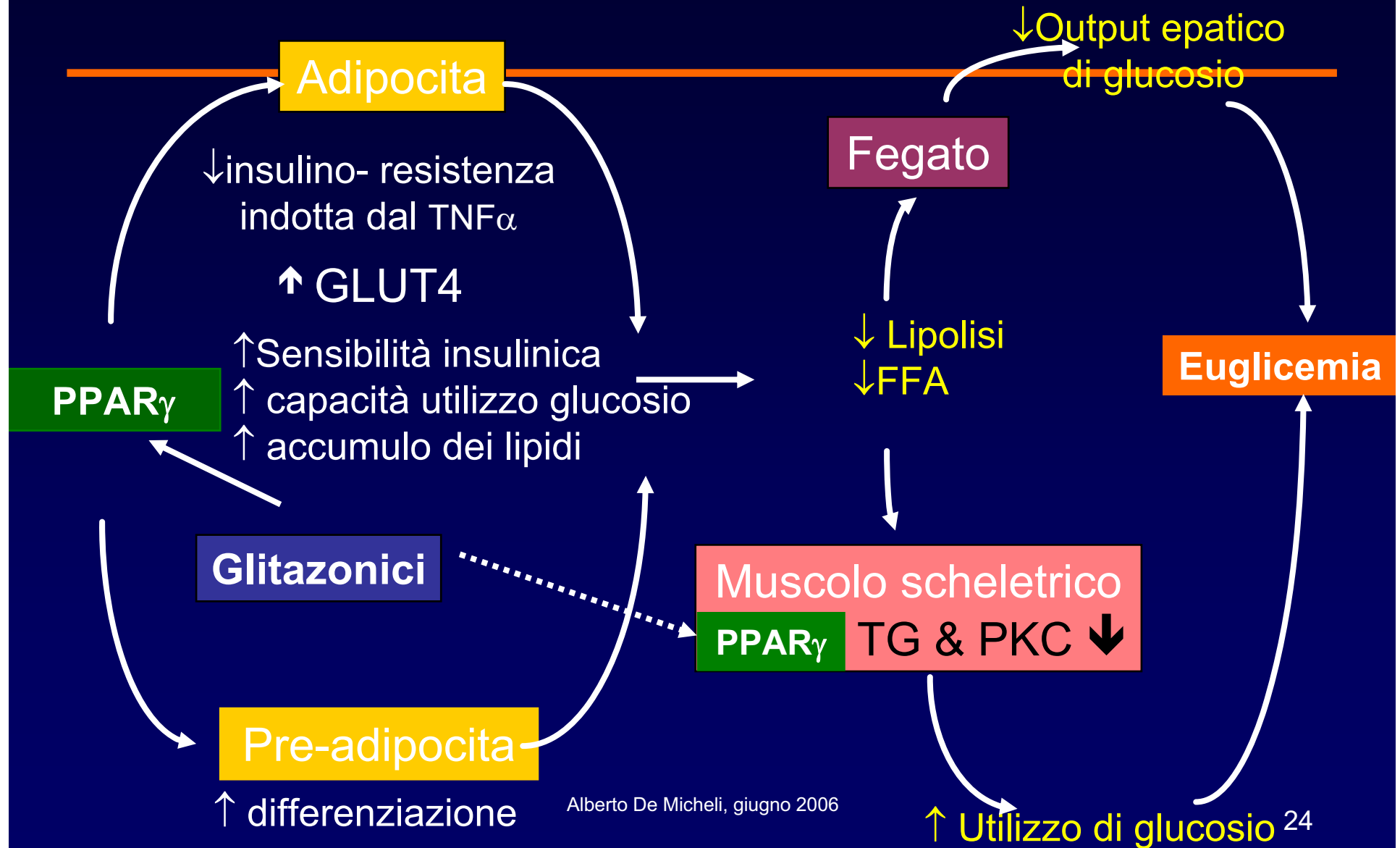


Pioglitazone

Takeda/Lilly

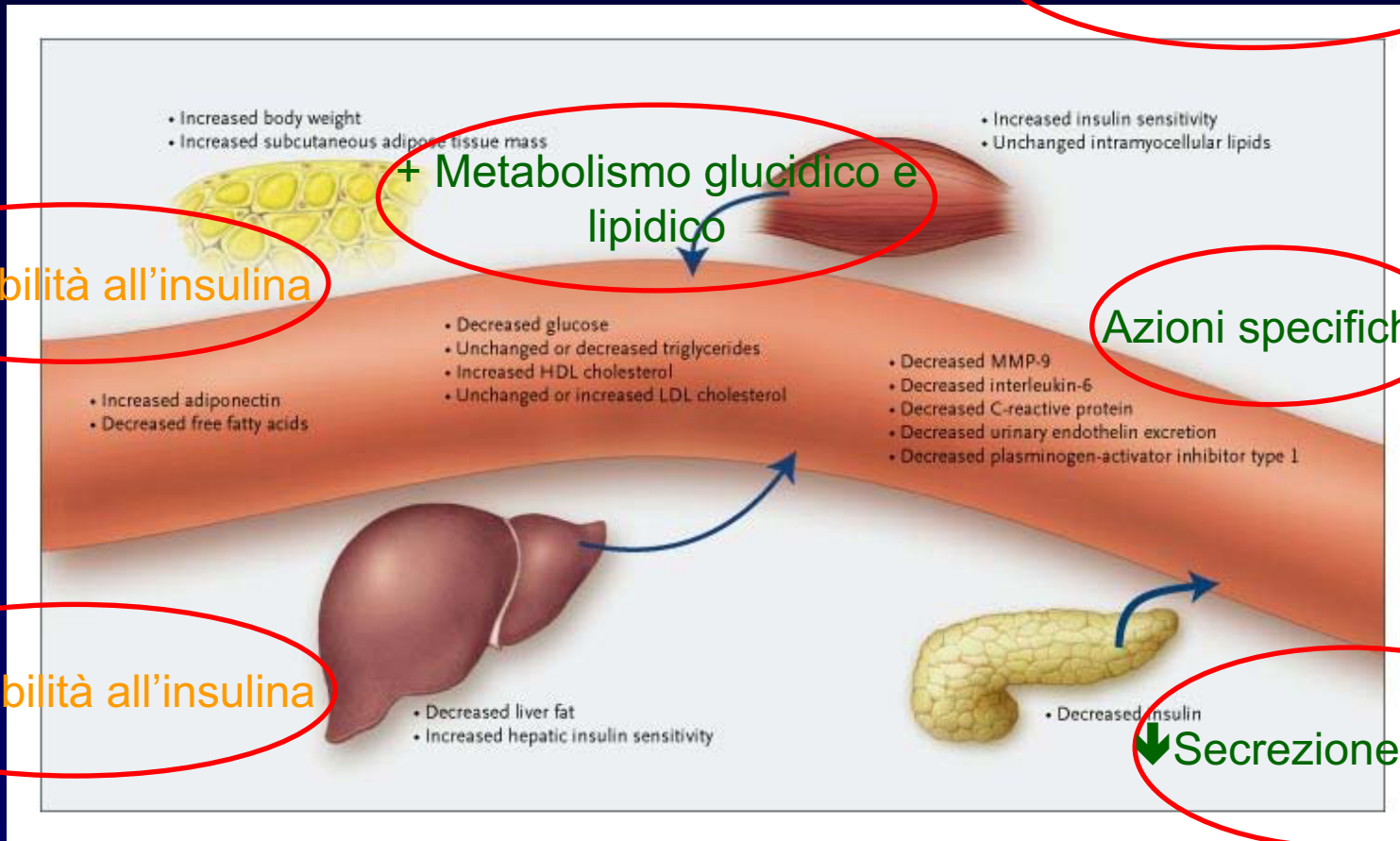
Saltiel AR Diabetes 1996; 45: 1661-1669.

Meccanismo d'azione dei tiazolidinedioni



Possibili azioni positive sui fattori di rischio cv dei tiazolidinedioni nell'uomo

↑ Sensibilità all'insulina



↑ Sensibilità all'insulina

Azioni specifiche

↑ Sensibilità all'insulina

↓ Secrezione insulina

Yki-Jarvinen H, *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Effetti metabolici dei glitazonici: metanalisi

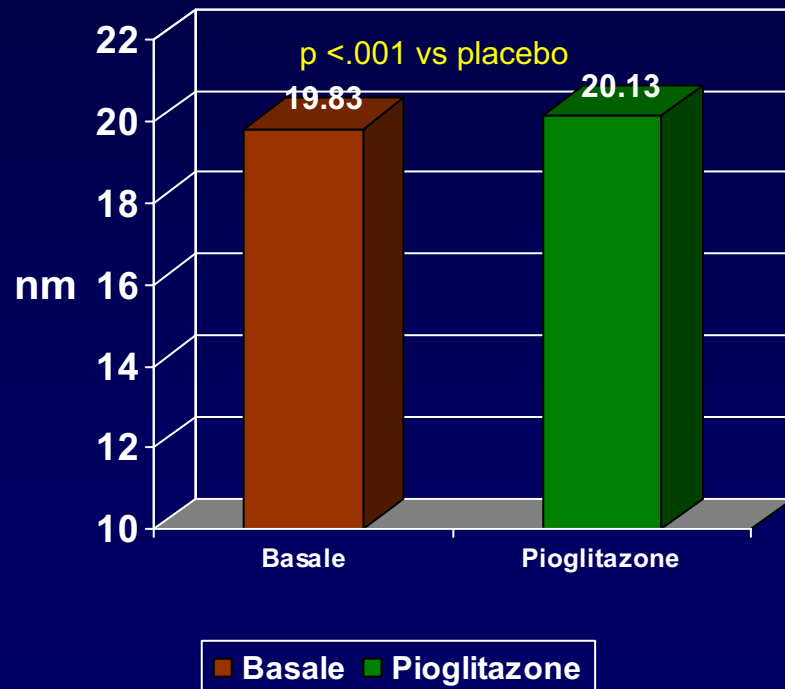
Parametro	Pioglitazone	Rosiglitazone
Hb A _{1c}	-1- 1.5%	-1- 1.5%
Peso corporeo	+3 Kg	+3 Kg
Colesterolo totale	=	+21 (18, 25) mg/ dl
Colesterolo HDL	+4,6 (3.6, 5.5) mg/ dl	+2.7 (2.0, 3.4) mg/ dl
Colesterolo LDL	=	+15 (13- 17) mg/ dl
Trigliceridi	-40 (-53, -26) mg/ dl	-1.1 (-14, 12) mg/ dl
Pressione art.	n/a	Sist.: -0.7 (-2.6, 1.1) mm Hg Dias.: -0.8 (-1.8, 0.3) mm Hg

Alberto De Micheli, giugno 2006

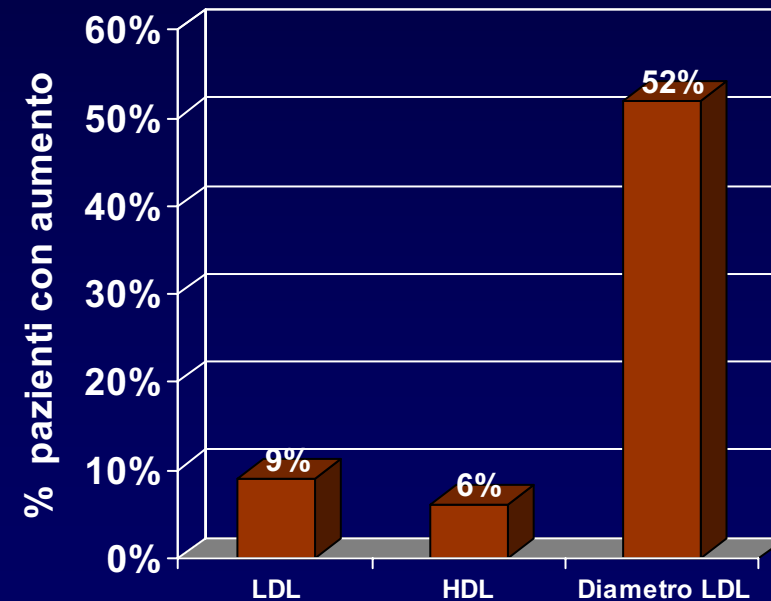
Chiquette E Arch Intern Med. 2004;164: 2097- 104

Azioni sulle dimensioni delle LDL

Diametro medio delle LDL prima e dopo pioglitazone



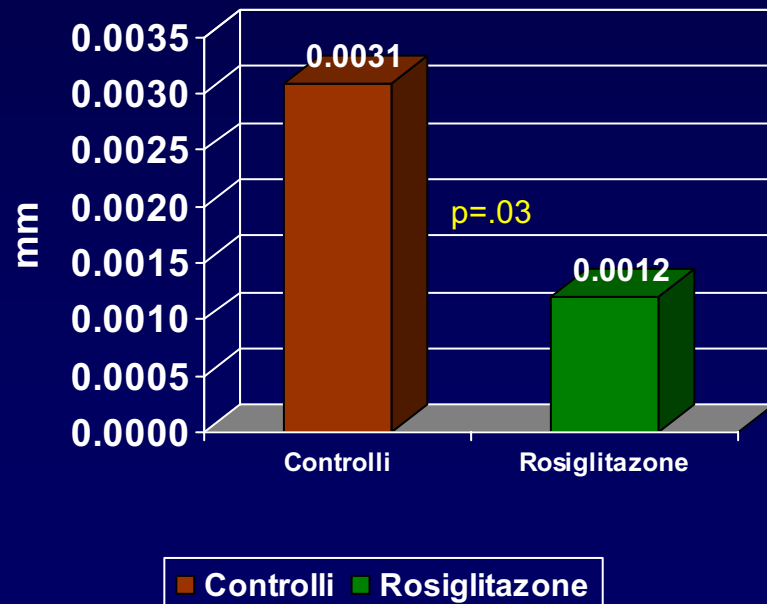
Effetti del rosigitazione sulle lipoproteine



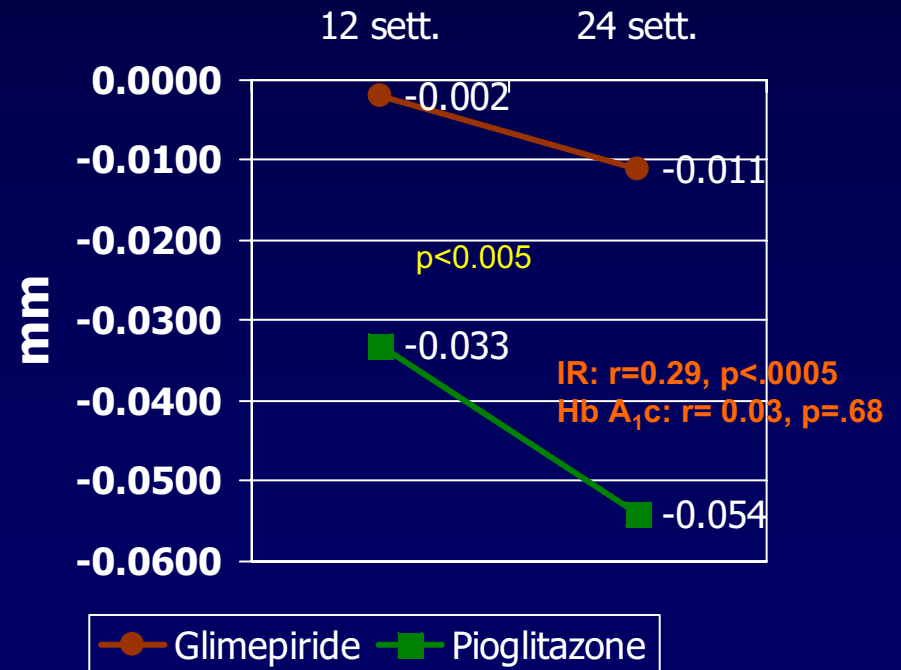
Alberto De Micheli, giugno 2006

End points surrogati: spessore dell'intima media

Aumento IMT della CC in coronaropatici non diabetici (48 sett.)



Riduzione IMT in diabetici trattati con pioglitazone vs. glimepiride



Alberto De Micheli, giugno 2006

Sidhu JS, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 930- 934

*Langenfeld MR, Circulation 2005; 111: 2525- 2531*²⁸

End points solidi

RECORD

Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes trial

- ❑ 4000 Diabetici di tipo 2, con controllo inadeguato in sulfonilurea o metformina
- ❑ Studio randomizzato in aperto
- ❑ Follow up 6 anni
- ❑ Rosiglitazone + Sulfonilurea o Metformina vs. Sulfonilurea+ Metformina
- ❑ End Point principale: morte e/ o ospedalizzazione per causa cv
- ❑ End points secondari: mortalità totale, complicanze cardiovascolari e microangiopatiche

PROACTIVE

Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events

- ❑ 5238 Diabetici di tipo 2, trattati con sulfonilurea o metformina o insulina e ipoglic. orale + **coronaropatia o ictus o PVD**
- ❑ Studio randomizzato, controllato, doppio cieco
- ❑ Follow up minimo 30 mesi
- ❑ Aggiunta di pioglitazone o placebo alla terapia in corso
- ❑ **End point primario**: qualsiasi fra mortalità per ogni causa, IMA non fatale, SCA, CABG o PTI, ictus, amputazione sopra il ginocchio, rivascularizzazione arto inferiore
- ❑ **End point secondario principale** : mortalità per ogni causa+ IMA non fatale anche silente+ ictus
- ❑ End points secondari : singoli end points primari, mortalità cv,

Studio Proactive: risultati principali

End point principale

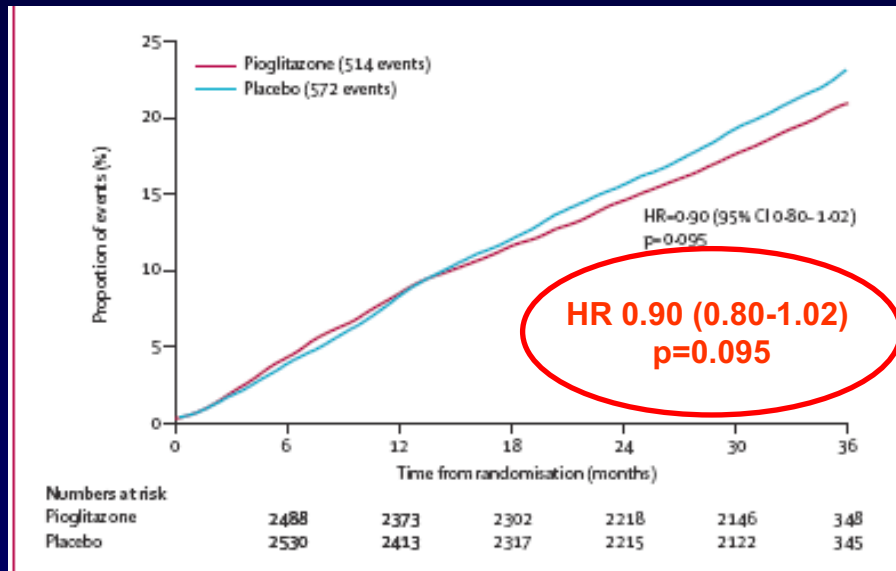


Figure 2: Kaplan-Meier curve of time to primary endpoint*

* Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (including silent myocardial infarction), stroke, acute coronary syndrome, leg amputation, coronary revascularisation, or revascularisation of the leg.

End point principale secondario

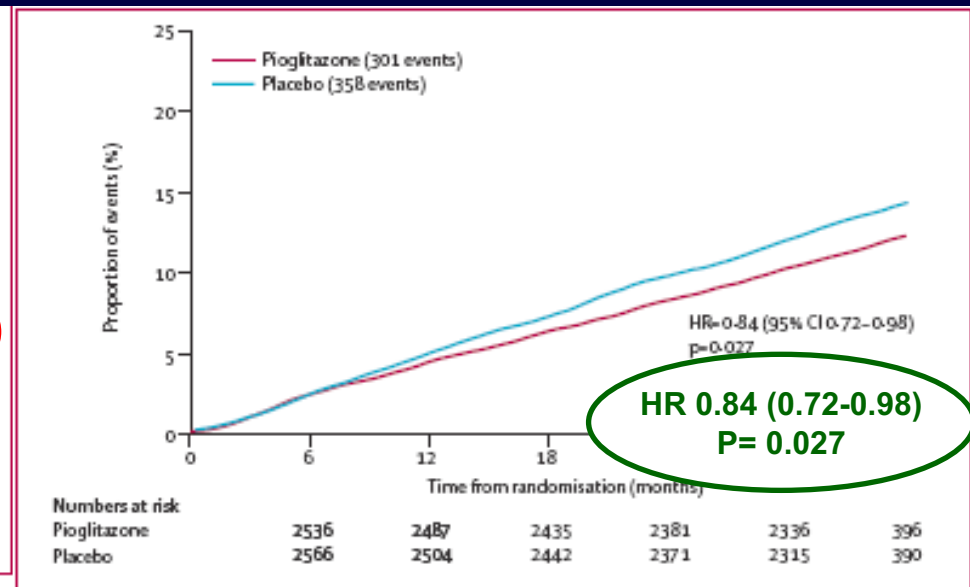


Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to main secondary endpoint*

* Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or stroke.

- mortalità per ogni causa,
- IMA non fatale,
- SCA, CABG o PTI,
- ictus, amputazione sopra il ginocchio,
- rivascolarizzazione arto inferiore

Alberto De Micheli, giugno 2006

- mortalità per ogni causa+
- IMA non fatale anche silente+
- ictus

30

Dormandy JA Lancet 2005; 366: 1279- 1289

Studio ProActive: cambiamenti nei parametri metabolici e clinici nei due bracci

Parametro	Pioglitazone	Placebo	p
Hb A _{1c} % (variazione assol.)	-0.8 (-1.6 a -0.1)	-0.3 (-1.1 a 0.4)	<0.0001
Trigliceridi (variazione %)	-11.4 (-34.4 a 18.3)	1.8 (-23.7 a 33.9)	<0.0001
Colesterolo LDL (variazione %)	7.2 (-11.2 a 27.6)	4.9 (-13.9 a 23.8)	0.003
Colesterolo HDL (variazione %)	19.0 (6.6 a 33.3)	10.1 (-1.7 a 21.4)	<0.0001
PAS (mediana variazione, mm Hg)	-3	0	0.03
Peso corporeo (media della variazione, Kg)	3.6 (-30 a 29)	-0.4 (-36 a 33)	<0.0001

Alberto De Micheli, giugno 2006

Studio Proactive: altri risultati

Necessità di uso permanente di insulina

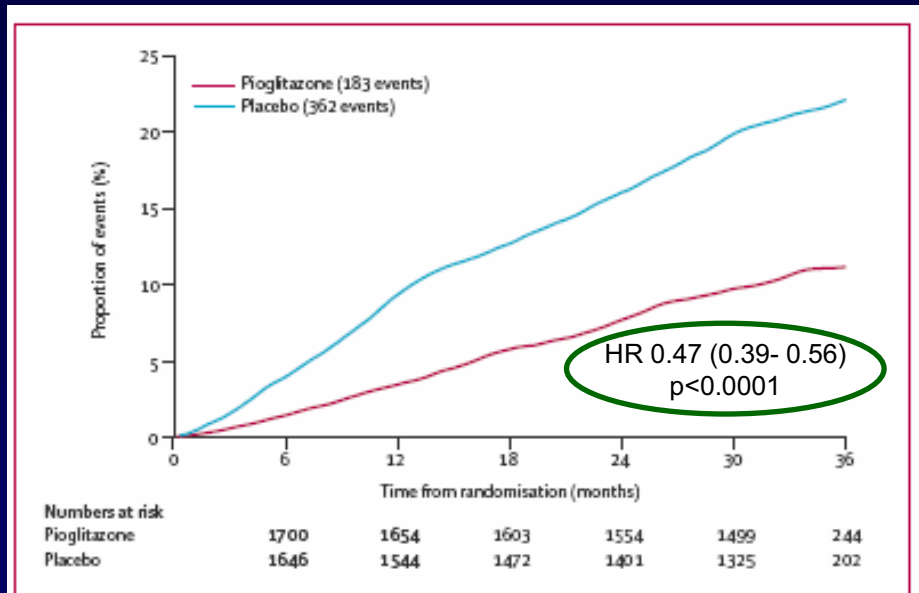
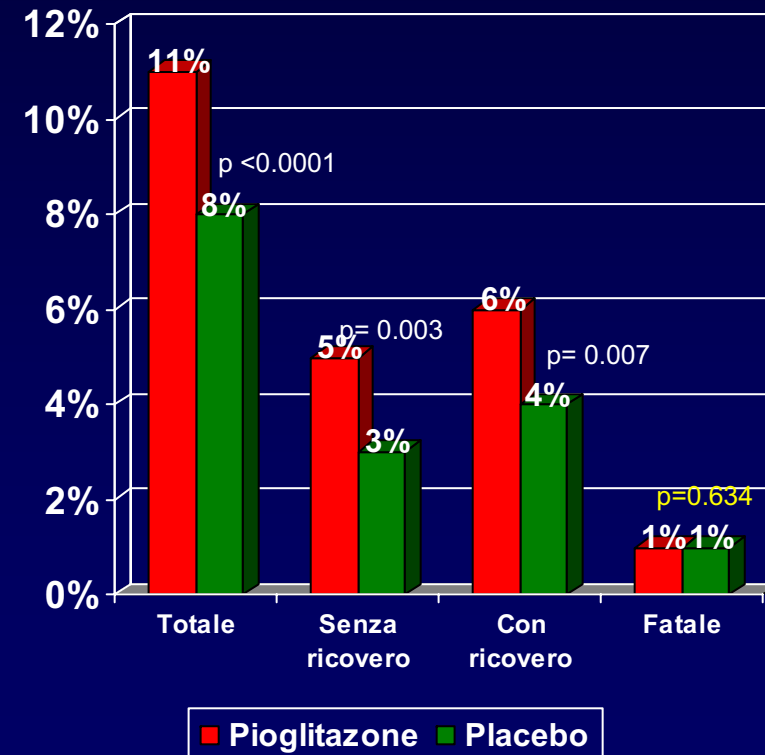


Figure 4: Kaplan-Meier curve of time to permanent insulin use

Scompenso di circolo



Studio ProActive: commenti

- ❑ La terapia con pioglitazone riduce significativamente del **16% l'end point principale secondario** di incidenza di mortalità per ogni causa, infarto miocardio non fatale ed ictus cerebri in diabetici **con preesistente patologia cardiovascolare**
- ❑ Il motivo dell'azione benefica del farmaco non è del tutto chiarito, ma **potrebbe essere collegato agli effetti positivi** sui parametri metabolici e sulla pressione arteriosa
- ❑ L'utilizzo di pioglitazone **riduce la necessità di terapia insulinica**
- ❑ I soggetti trattati con pioglitazone possono presentare più frequentemente **edema, incremento ponderale e insufficienza cardiaca non fatale**
- ❑ Resta da individuare quali siano **i soggetti a maggior rischio** di sviluppare insufficienza cardiaca fra i candidati al trattamento con pioglitazone
- ❑ Non è ancora del tutto chiarita la sicurezza dell'associazione fra **insulina e pioglitazone** (*per altro non ammessa in Italia*)

Inibitori del CB1

- SR-147778,51
- SLV-31952
- **SR-141716A (rimonabant)**

Il sistema degli endocannabinoidi

- E' un sistema neuromodulatorio (*influenza l'attività di altri neurotrasmettitori*):
 - Regola la secrezione di ormoni
 - Modula risposte immunologiche ed infiammatorie

Recettori: CB1 and CB2

- **CB1:**
 - SNC: gangli della base, cervelletto, ippocampo, corteccia
 - sistema nervoso periferico
 - altri organi e tessuti: tratto gastrointestinale, vasi
- **CB2** : *tessuti e cellule deputati alle risposte immunologiche*

Endocannabinoidi:

Ligandi naturali dei recettori CB1 and CB2 derivati da acidi grassi poliinsaturi a catena lunga (acido arachidonico):

- anandamide,
- 2-arachidonoilglicerolo

Sistema degli endocannabinoidi e obesità

Controllo dell'assunzione di cibo:

- Apparato GI: azioni su terminazioni sensitive capsaicina- sensibili
- SNC
 - Aumento del consumo di cibi ipercalorici ed iperlipidici
 - Stimolo di mediatori che riducono il senso di sazietà
 - Stimolo di mediatori che aumentano la lipogenesi e riducono il consumo energetico

I poliinsaturi sono i precursori degli endocannabinoidi

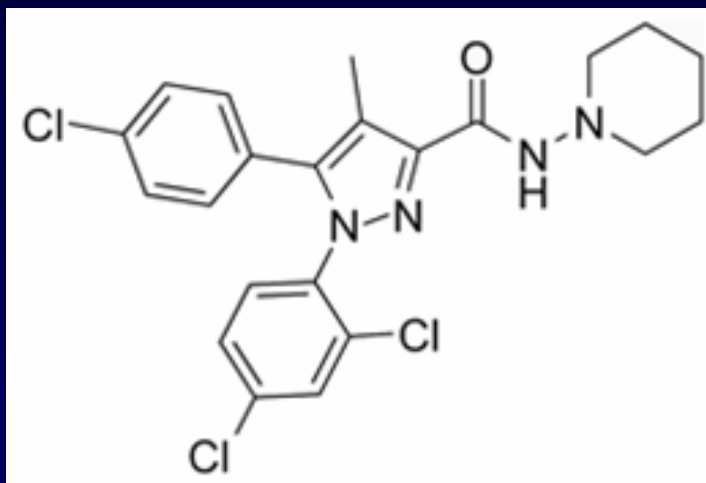
Regolazione dell'omeostasi energetica

- Centrale e periferica:
 - Che cosa è consumato
 - In quale quantità
 - Quanto grasso è accumulato e consumato

Anandamide incrementa la sintesi di acidi grassi (fattore di trascrizione SREBP-1c \rightarrow \uparrow ACC1+ FAS) \rightarrow

- Obesità e steatosi epatica
- Azione ipotalamica su appetito

Rimonabant SR-141716A: chimica

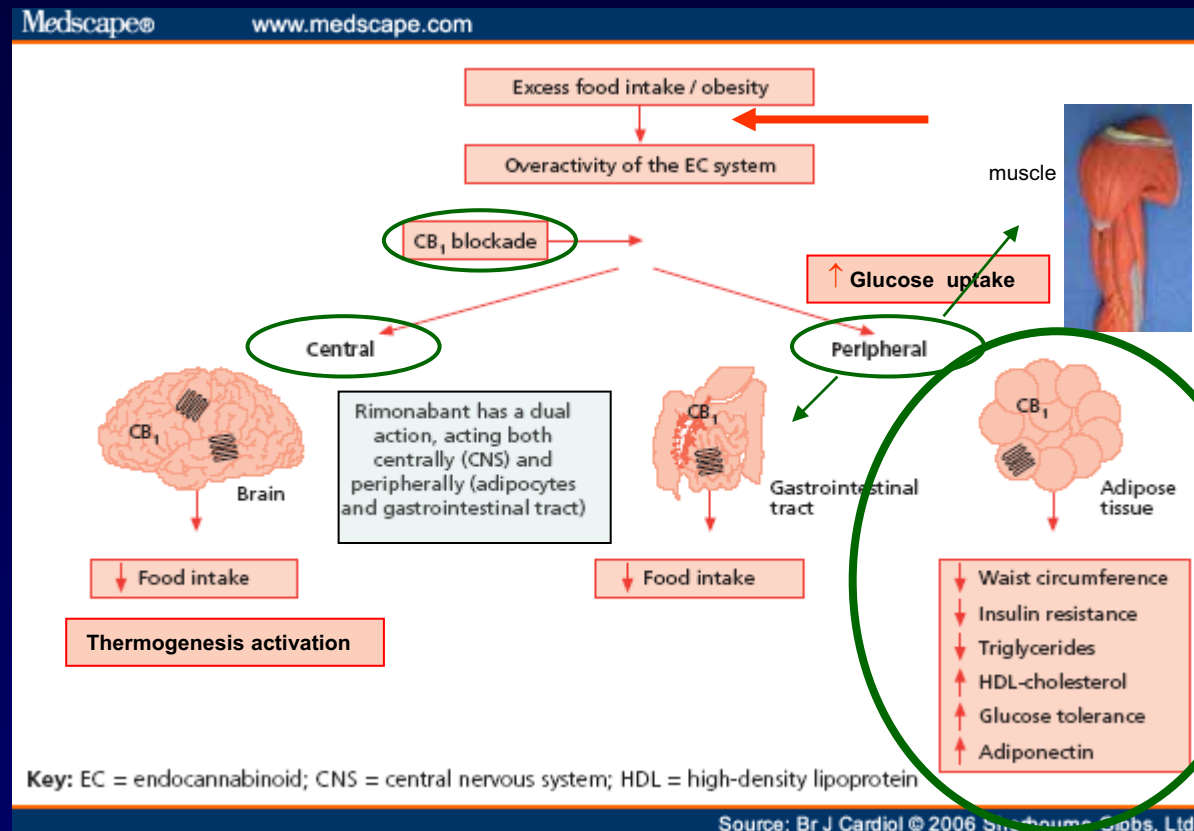


5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichloro-
phenyl)-4-methyl-N-(piperidin-1-yl)-
1H-pyrazole-3-carboxamide

C₂₂H₂₁Cl₃N₄O

Alberto De Micheli, giugno 2006

Meccanismi d'azione del rimonabant



Adiponectin:

- Sensitises tissues to insulin
- Anti-inflammatory and anti-atherogenic

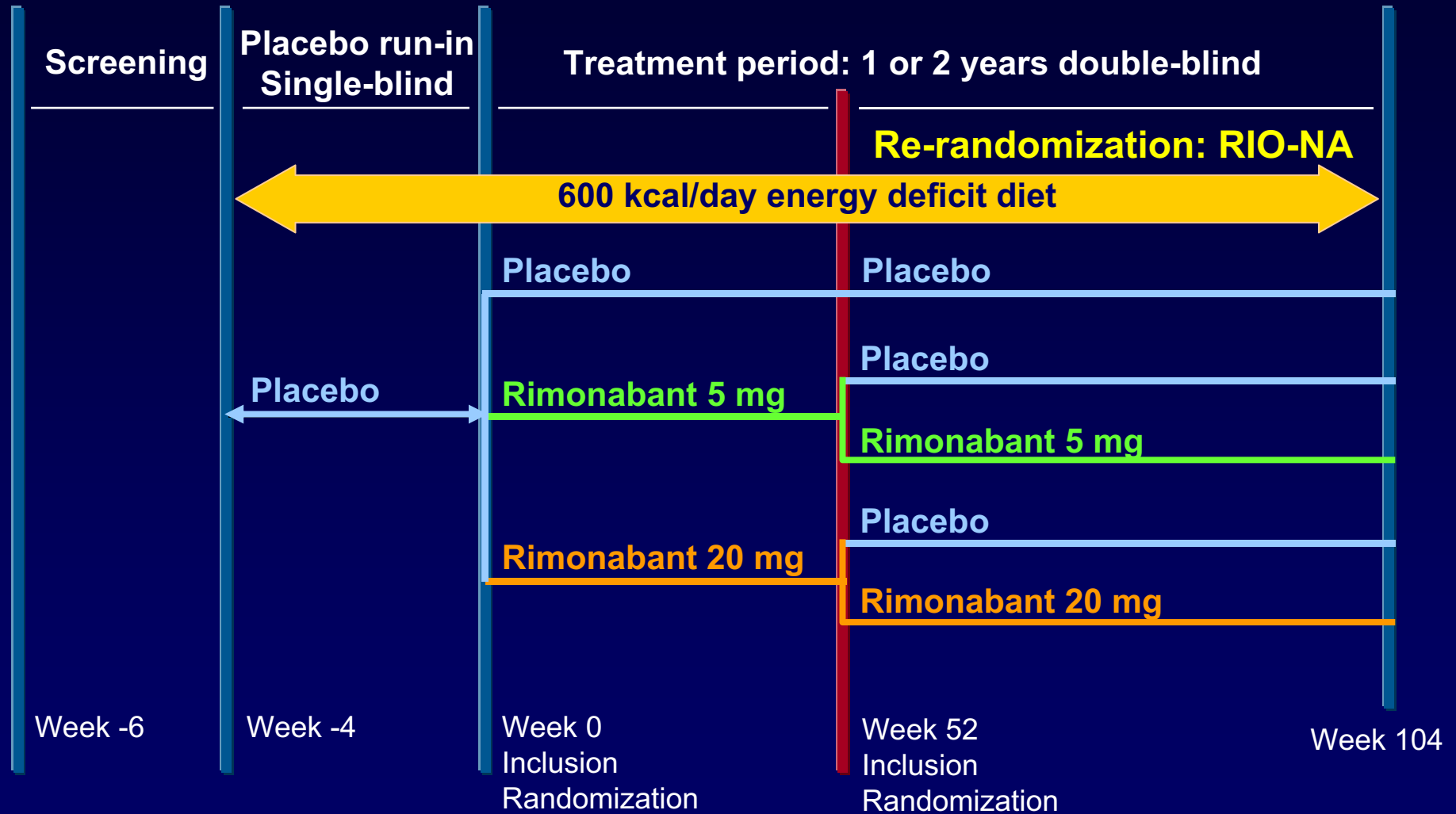
Alberto De Micheli, giugno 2006

Studi clinici sul rimonabant

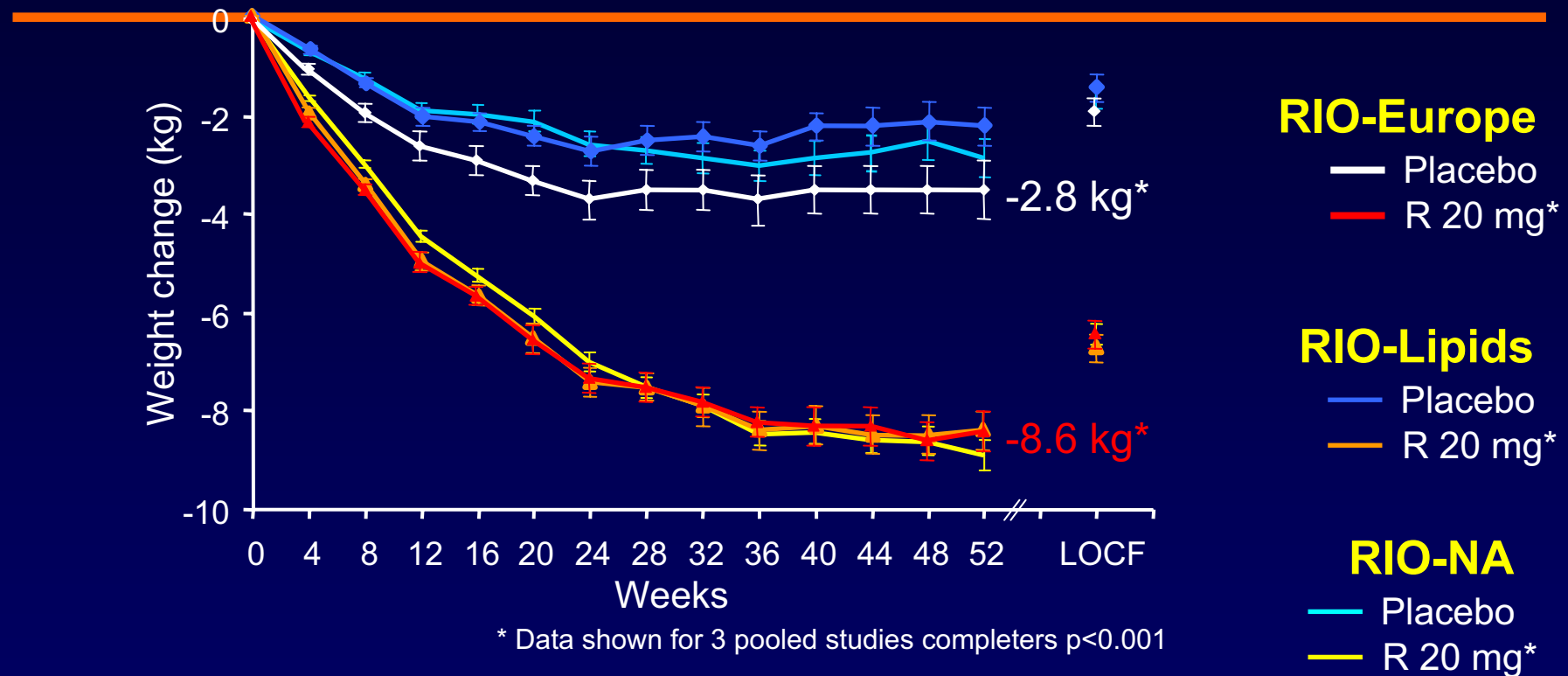
Gli studi RIO (Rimonabant in Obesity)

Studio	Soggetti	End point principale	End points secondari
RIO- Europe (1 anno) <i>Van Gaal L Lancet 2005; 365: 1389</i>	<input type="checkbox"/> BMI >30 <input type="checkbox"/> BMI >27+ dislipidemia o ipertensione o entrambe trattate o non trattate	<input type="checkbox"/> Riduzione assoluta peso <input type="checkbox"/> % di pazienti con riduzione peso >5% o >10%	<input type="checkbox"/> Circonferenza addominale <input type="checkbox"/> Glicemia e insulinemia a digiuno <input type="checkbox"/> HDL colesterolo, trigliceridi <input type="checkbox"/> Colesterolo totale e LDL <input type="checkbox"/> Prevalenza s. metabolica <input type="checkbox"/> HOMA
RIO- lipids (1 anno) <i>Després JP NEJM 2005; 353: 2121</i>	BMI 27- 40 + dislipidemia non trattata	Riduzione assoluta peso	<input type="checkbox"/> Circonferenza addominale <input type="checkbox"/> glicemia e insulinemia (OGTT) <input type="checkbox"/> Colesterolo HDL, trigliceridi <input type="checkbox"/> Prevalenza s. metabolica <input type="checkbox"/> Leptina <input type="checkbox"/> Adiponectina <input type="checkbox"/> Altri marcatori (PCR, ØLDL..)
RIO- North America (2 anni) <i>Pi-Sunyer X JAMA 2006: 295, 761</i>	Gli stessi di RIO Europe	<input type="checkbox"/> Come RIO Europe + <input type="checkbox"/> Prevenzione recupero di peso fra primo e secondo anno	<input type="checkbox"/> Come RIO Europe + <input type="checkbox"/> Variazioni della pressione arteriosa
RIO- Diabetes (1 anno) <i>Scheen A ADA, Scientific Sessions 2005</i>	BMI 27- 40 + diabete (sulfonilurea o metformina)	<input type="checkbox"/> Riduzione assoluta peso <input type="checkbox"/> Variazione circonferenza addominale	<input type="checkbox"/> HbA1c, <input type="checkbox"/> HDL, trigliceridi <input type="checkbox"/> Prevalenza s. metabolica

Programma RIO: disegno generale degli studi



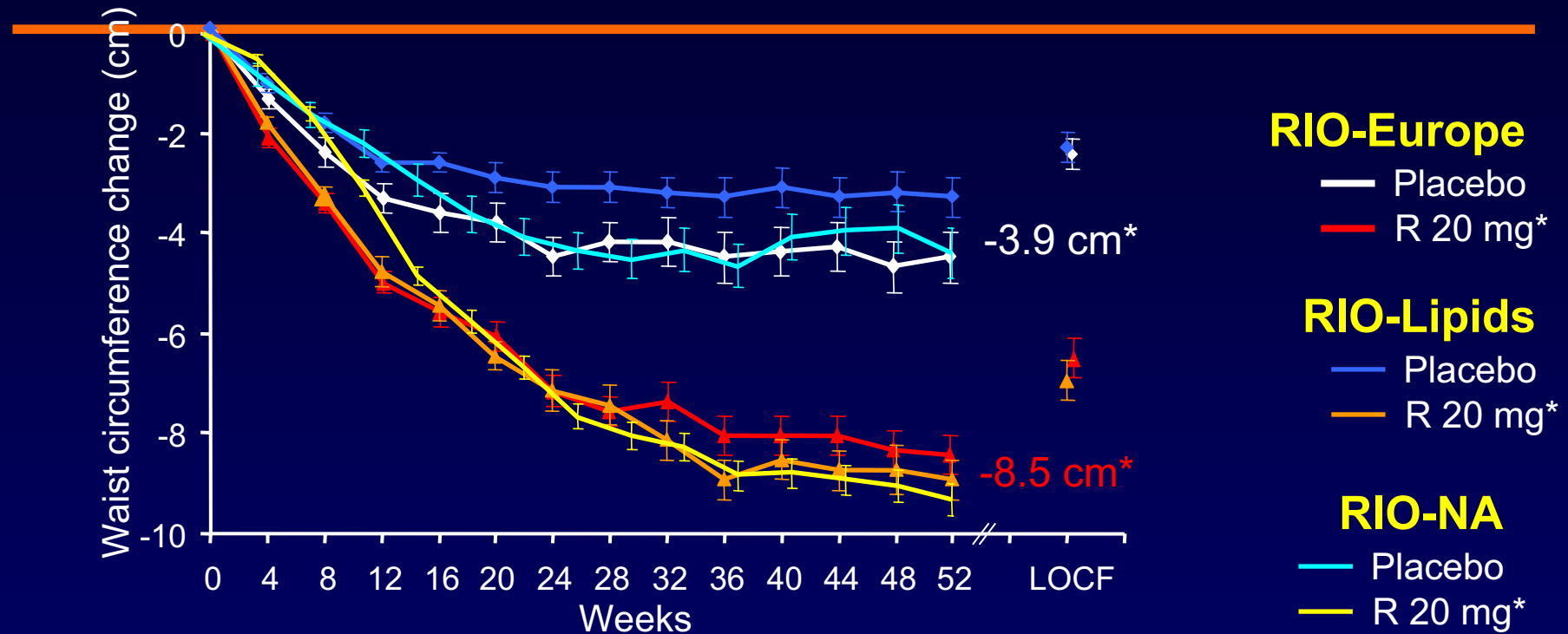
Riduzione del peso corporeo



* Data shown for 3 pooled studies completers p<0.001

R 5 mg data for 3 pooled studies
ITT, LOCF **COMPLETERS**
-3.1 kg (p<0.001) **-4.5 kg (p<0.001)**

Riduzione della circonferenza addominale



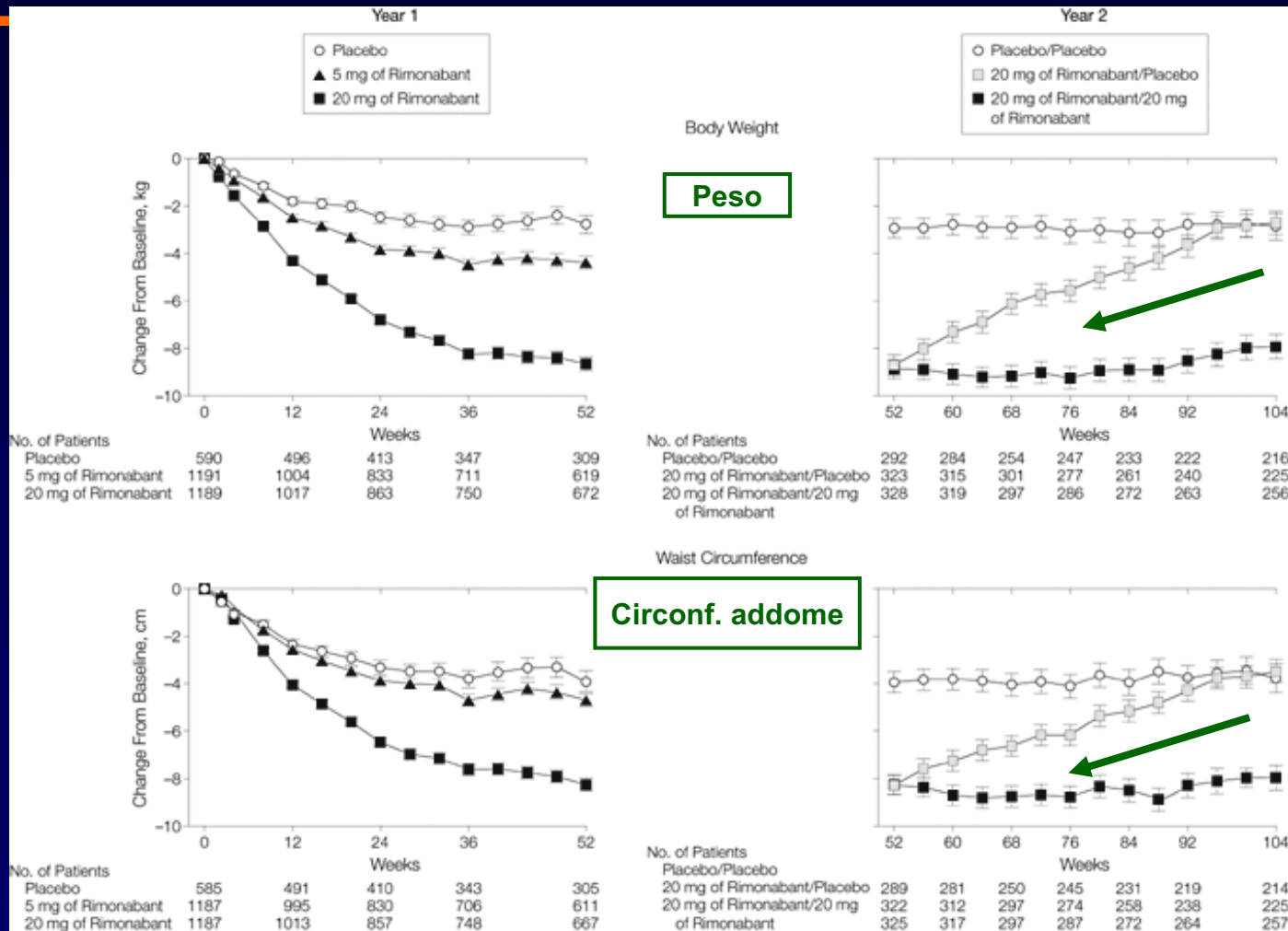
* Data shown for 3 pooled studies completers $p < 0.001$

R 5 mg data for 3 pooled studies
ITT, LOCF **COMPLETERS**
-3.4 cm ($p < 0.001$) **-4.9 cm ($p = 0.002$)**

Alberto De Micheli, giugno 2006

Pooled data from: Després JP, 2005; Van Gaal L, 2005; Pi-Sunyer X, 2006
Pooled data from: Després JP, 2005; Van Gaal L, 2005; Pi-Sunyer X, 2006

Peso corporeo e circonferenza addominale dopo prosecuzione o meno di Rimonabant



Alberto De Micheli, giugno 2006

Pi-Sunyer, F. X. et al. JAMA 2006;295:761-775.

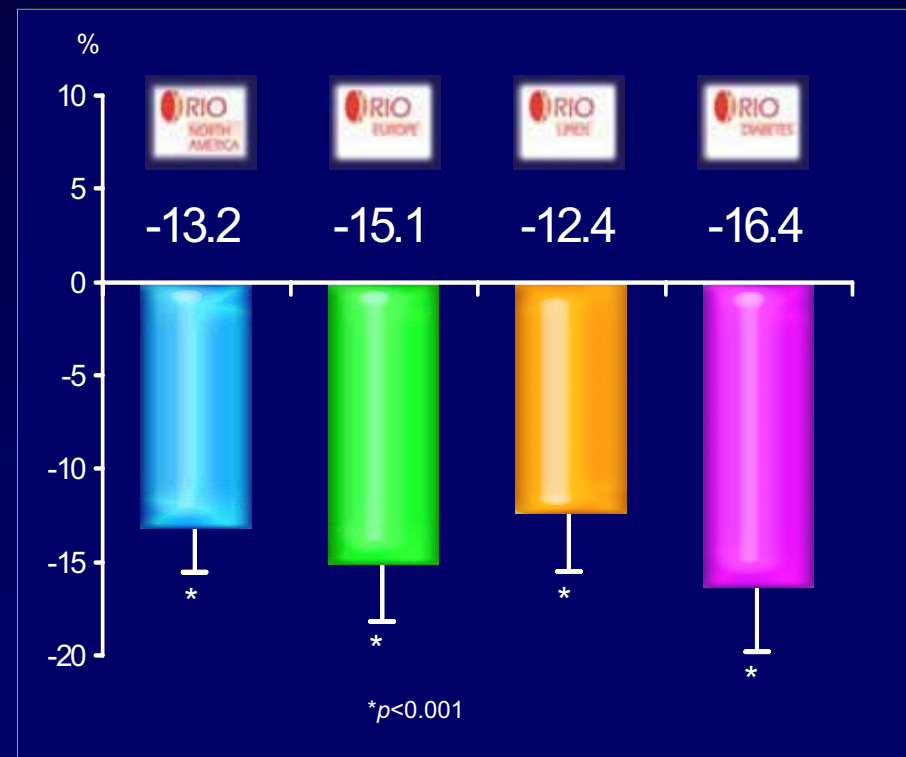
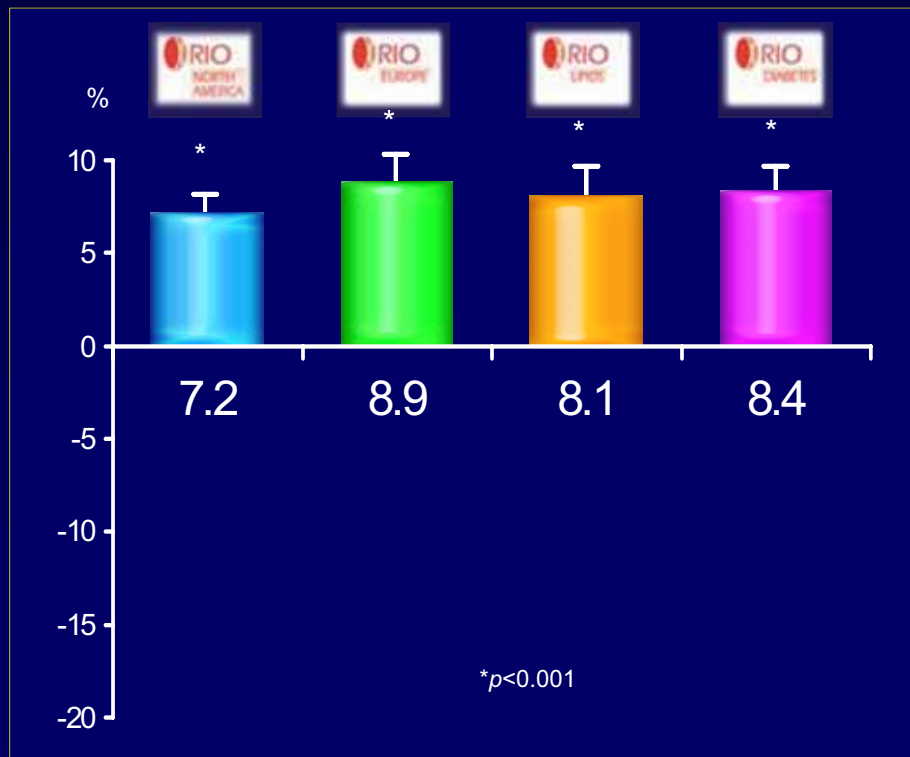
Copyright restrictions may apply.

Programma RIO: variazioni del profilo lipidico rispetto al placebo

HDL-cholesterol (%)

ITT, LOCF

Triglyceride (%)

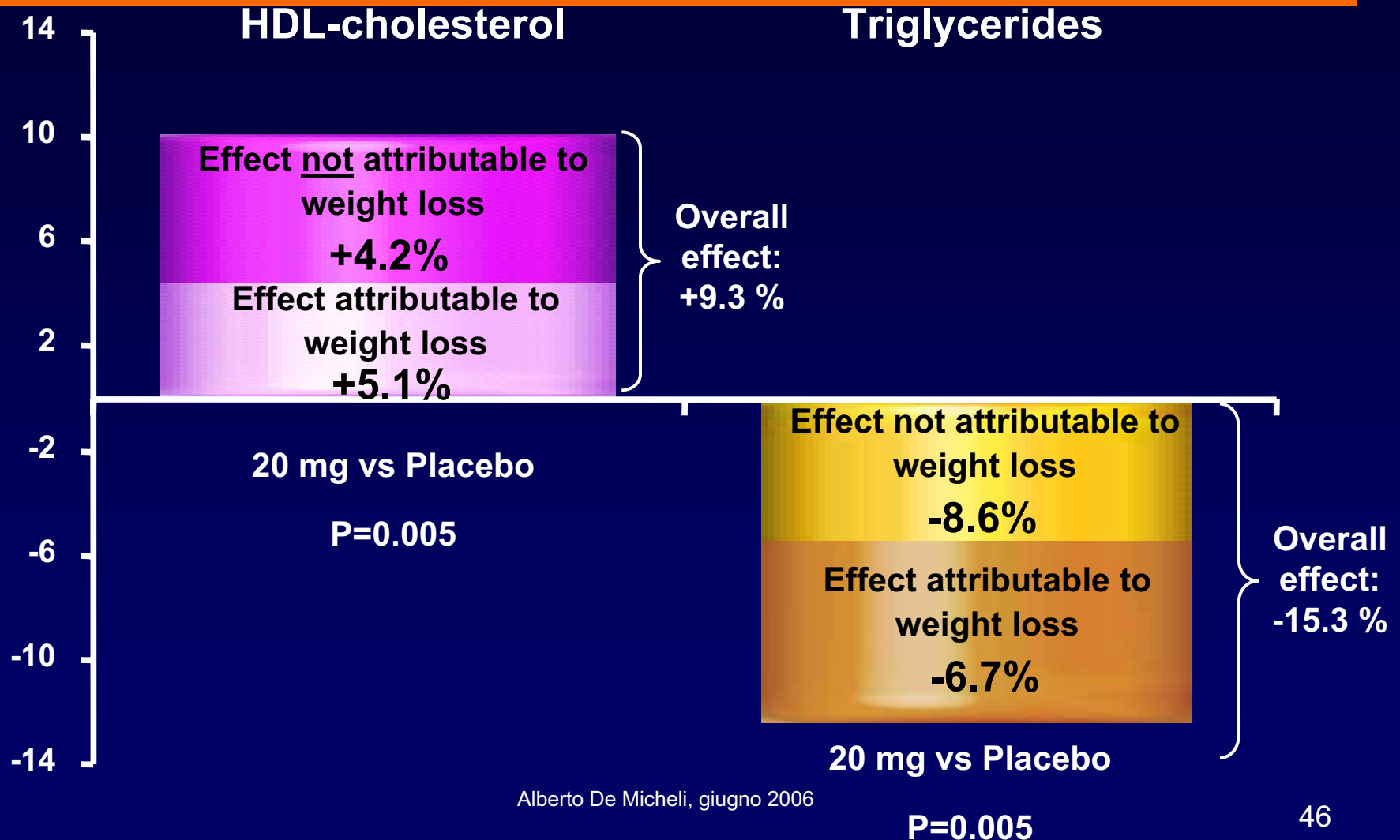


Alberto De Micheli, giugno 2006

Van Gaal L, 2005; Després JP, 2005; Scheen A, 2005; Pi-Sunyer X, 2006

RIO-Europe: variazioni del profilo lipidico aggiustate per la perdita di peso

% Change



Alberto De Micheli, giugno 2006

RIO-Diabetes: variazioni nella HbA_{1c}

% units
(Mean ± SD)

Placebo n=317	Rimonabant 5 mg n=330	Rimonabant 20 mg n=315
------------------	-----------------------------	------------------------------

Baseline	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.8	7.3 ± 0.8
-----------------	------------------	------------------	------------------

Year 1	7.3 ± 1.1	7.2 ± 1.1	6.7 ± 0.9
---------------	------------------	------------------	------------------

Change	0.1 ± 1.0	-0.1 ± 1.0	-0.6 ± 0.8
---------------	------------------	-------------------	-------------------

Difference rimonabant v. placebo (SEM)		-0.2 (0.1)*	-0.7 (0.1)**
---	--	--------------------	---------------------

**p*=0.034

***p*<0.001

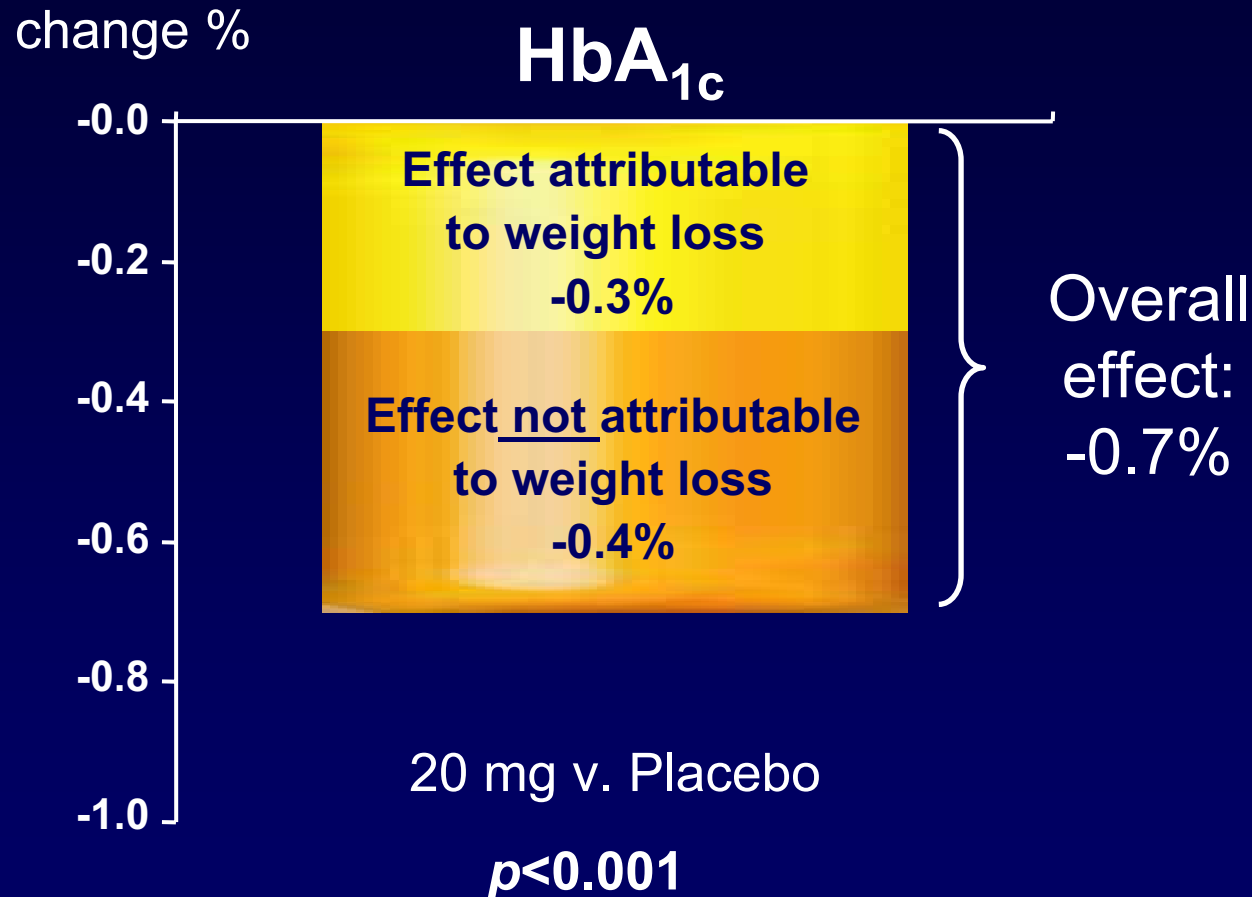
COMPLETERS:

R5mg v. Placebo : -0.1% v. +0.1%, *p*=0.035

R20mg v. Placebo : -0.7% v. +0.1%, *p*<0.001

Alberto De Micheli, giugno 2006

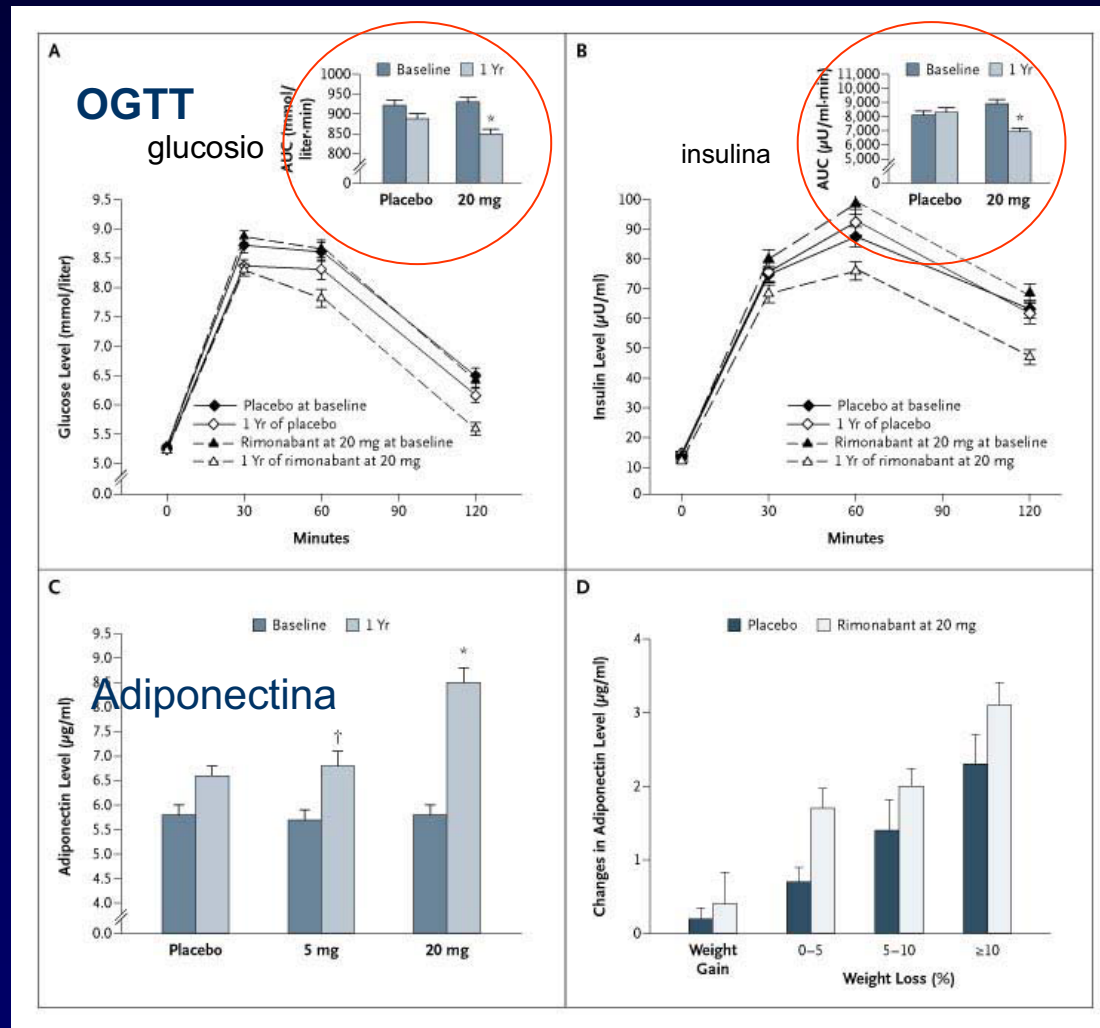
RIO-Diabetes: miglioramento nella HbA_{1c} attribuibile alla perdita di peso



Analysis of covariance

Alberto De Micheli, giugno 2006

Effetti di rimonabant 20 mg per 52 settimane sulla tolleranza glucidica, sull'adiponectina plasmatica, sulla sensibilità all'insulina

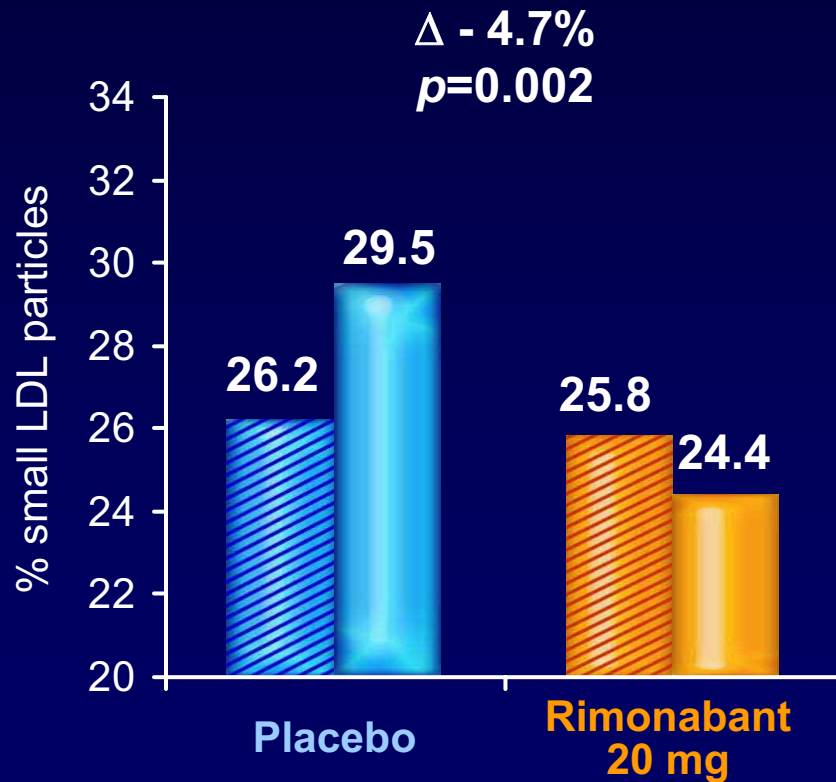


Variazioni HOMA vs placebo:
 Rimonabant 5 mg $p= 0.02$
 Rimonabant 10 mg $p= 0.01$

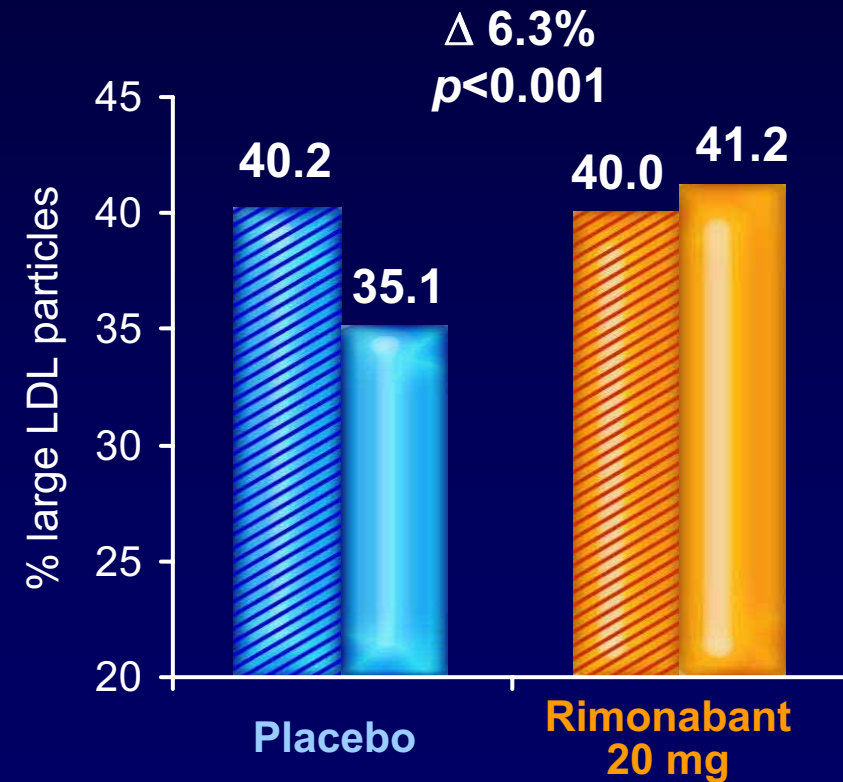
RIO-Lipids: variazione nelle LDL piccole e grandi

ITT, LOCF

Proportion of small LDL particles



Proportion of large LDL particles



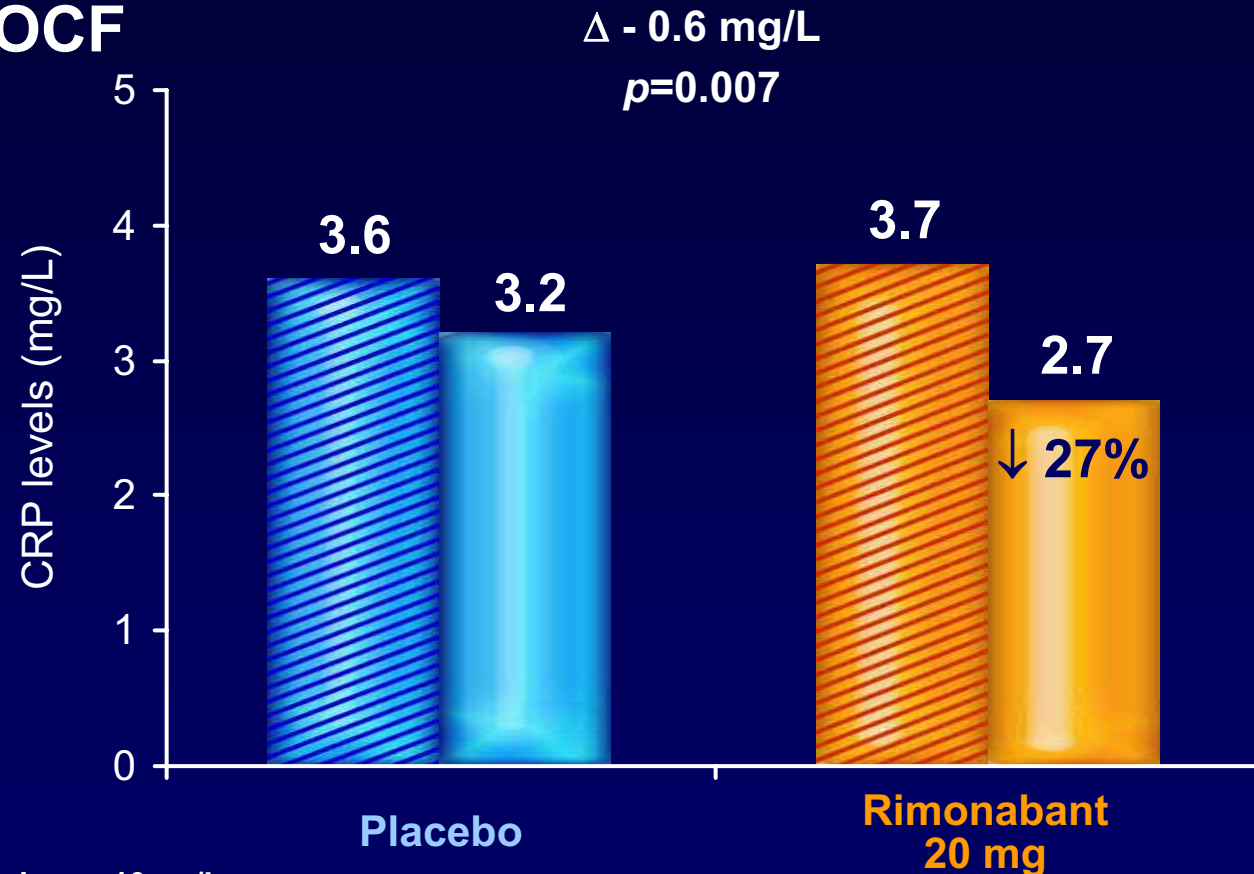
Legend: Baseline 1 year Baseline 1 year

Alberto De Micheli, *gastro* 2005

Després JP NEJM 2005; 353: 2121

RIO-Lipids: Proteina C Reattiva

ITT, LOCF



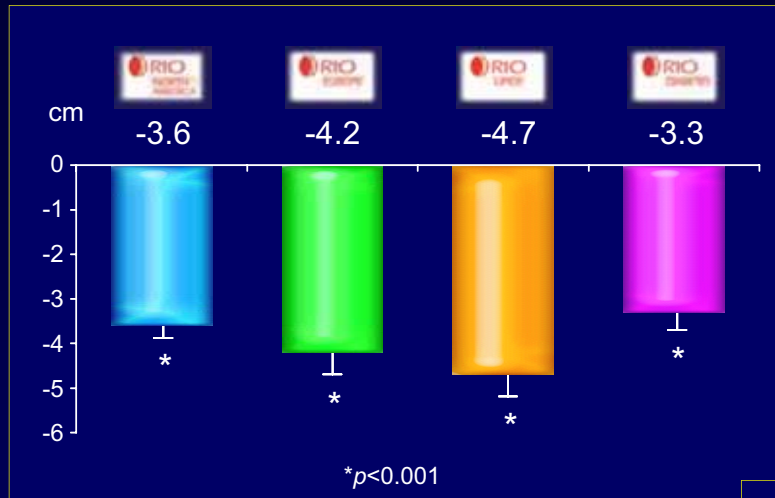
* Excluding values >10mg/L

Alberto De Micheli, giugno 2006

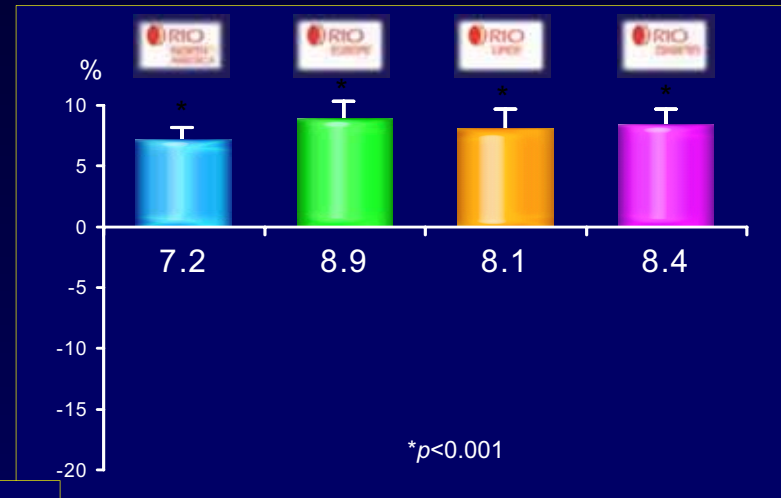
Després JP NEJM 2005; 353: 2121

Programma RIO: variazioni rispetto al placebo dei parametri metabolici principali

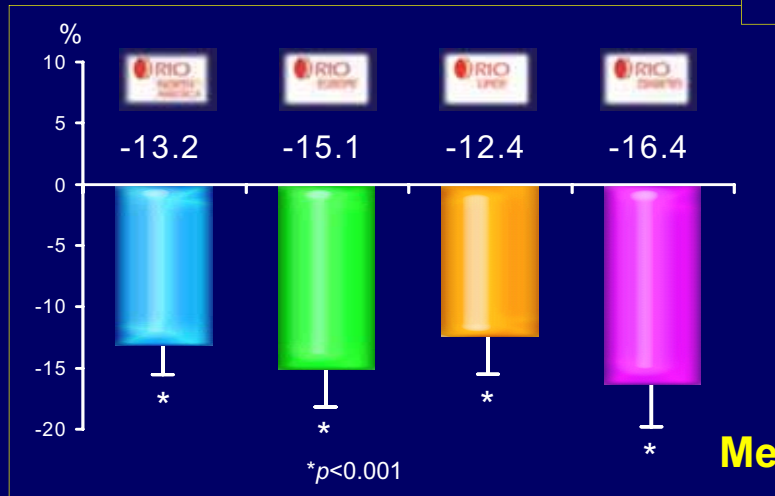
Waist circumference (cm)



HDL-cholesterol (%)

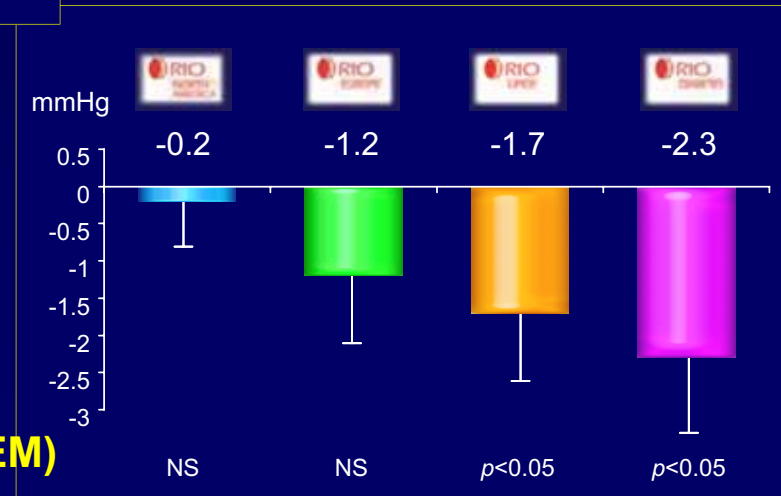


Triglycerides (%)



↓ HbA_{1c}
-0.7%

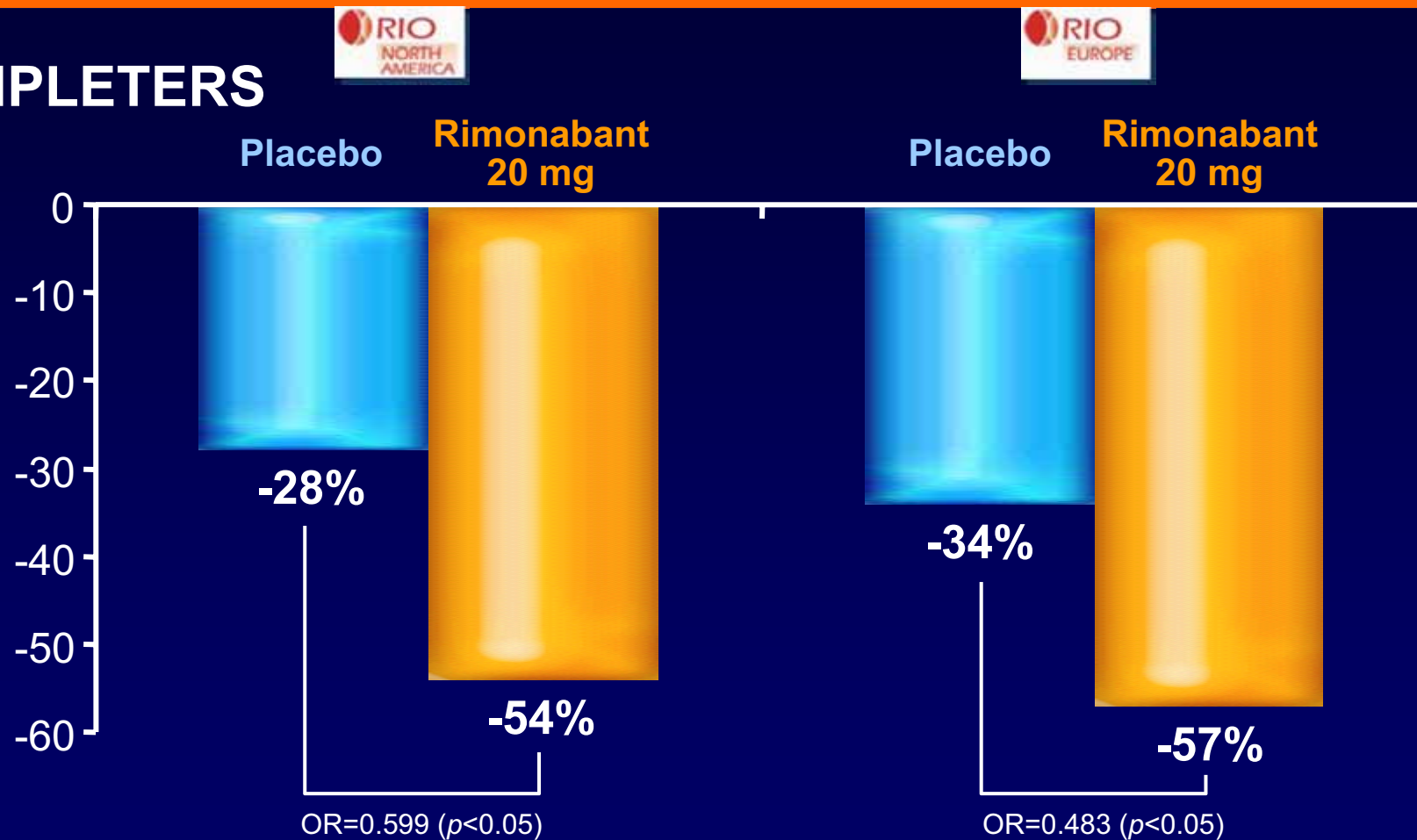
SBP (mmHg)



Mean (+ SEM)

Riduzione della prevalenza della sindrome metabolica (NCEP III) a 2 anni

COMPLETERS



Alberto De Micheli, giugno 2006

Van Gaal L, 2005 ; Pi-Sunyer X, 2006

December 2005⁵³

RIO-Lipids: effetti collaterali > 5% con Rimonabant

	Rimonabant		
	Placebo n=342 %	5 mg n=345 %	20 mg n=346 %
Any class – any event	81.6	82.3	86.7
Nasopharyngitis	21.6	26.4	19.4
Headache	15.8	15.4	15.3
Nausea	3.2	7.2	12.7
Dizziness	6.7	8.4	10.4
Influenza	5.3	6.1	9.5
Upper respiratory tract infection	9.9	8.7	8.7
Anxiety	3.8	2.9	8.7
Back pain	10.2	9.6	7.2
Diarrhea	4.1	6.4	7.2
Gastroenteritis	6.4	4.3	6.6
Insomnia	2.6	4.1	6.4
Arthralgia	9.6	7.0	5.5

Alberto De Micheli, giugno 2006

Studi RIO: pazienti con almeno un effetto collaterale

	Year 1			Year 2		
	Placebo (n=1602)	Rimonabant 5 mg (n=2520)	Rimonabant 20 mg (n=2503)	Placebo (n=466)	Rimonabant 5 mg (n=663)	Rimonabant 20 mg (n=688)
Subjects with any Adverse Event	81.8%	82.9%	86.0%	77.0%	74.4%	76.7%
Subjects with any Serious Adverse Event*	4.2%	5.4%	5.9%	5.4%	4.7%	4.5%
Subjects discontinued due to Adverse Event	7.2%	8.8%	13.8%	4.7%	4.5%	4.7%

Alberto De Micheli, giugno 2006

Van Gaal L, 2005; Després JP, 2005; Pi Sunyer X, 2006; Scheen A. 2005;

Conclusioni

Dati “tradizionali” su terapia ipoglicemizzante e prevenzione cv

- La metformina nei soggetti diabetici in sovrappeso riduce l'incidenza di infarto del miocardio *UKPDS 34, Lancet 1998; 352: 854- 65*

- Non esiste nessuna azione negativa dimostrata dell'insulina sulle complicanze cardiovascolari *UKPDS 33, Lancet 1998; 352: 837-53*

Acarbosio

- L'acarbosio riduce l'incidenza di diabete e di complicanze cardiovascolari negli ipotolleranti ai carboidrati

Chiasson, J.-L. et al. JAMA 2003; 290: 486- 494

- Non è certo che un effetto analogo sia presente nei diabetici (*dati discordanti nelle metanalisi*)

van de Laar FA Diabetes Care 2005; 28: 154- 163

Hanefeld M European Heart Journal 2004; 25, 10–16

Glitazonici

□ I glitazonici hanno azioni positive sull'insulino-resistenza, su diversi fattori di rischio cardiovascolare, su alcuni end points surrogati *Yki-Jarvinen H, N Engl J Med 2004; 351: 1106-1118*

□ L'azione preventiva specifica sulle complicanze cardiovascolari dei glitazonici è possibile/ probabile, ma al momento non dimostrata con livelli di evidenza elevata

Dormandy JA Lancet 2005; 366: 1279- 1289

Il bicchiere è mezzo pieno!

Alberto De Micheli, giugno 2006

Rimonabant

- Il rimonabant ha azioni positive sul peso corporeo, la circonferenza addominale, il colesterolo HDL, i trigliceridi, la tolleranza ai CHO, l'insulino resistenza, l'equilibrio glicemico nei diabetici, il quadro complessivo della s. metabolica
- Non esistono ancora dati su end- points clinici cardiovascolari solidi

Van Gaal L, 2005; Després JP, 2005; Pi Sunyer X, 2006; Scheen A. 2005

A photograph of the exterior of the Florence Cathedral (Duomo) in Italy. The image shows the intricate Gothic architecture with its characteristic black and white marble stripes. In the foreground, a large, lush bush of red flowers is in full bloom. Several people are visible in the lower right corner, walking past the cathedral. The text "Grazie per l'attenzione" is overlaid in the center of the image in a bright orange font.

Grazie per l'attenzione