

## LO STUDIO LEADER: LIRAGLUTIDE E SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes – Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), effettuato per valutare l'outcome cardiovascolare (CV) della liraglutide in pazienti con DM2.

### Metodi

Studio internazionale, multicentrico, in **doppio cieco** e controllato *vs placebo*.

Criteri d'inclusione:

1. DM2 scarsamente controllato (HbA1c  $\geq$  7%);
2. età  $\geq$  50 anni e malattia CV conclamata o insufficienza renale cronica;
3. oppure età  $\geq$  60 anni e fattori di rischio per malattie CV.

In aggiunta alla terapia anti-diabetica *standard*, i pazienti sono stati randomizzati a liraglutide (inizio 1.2 mg, fino a 1.8 mg se dose tollerata) oppure a *placebo*.

### End-point:

- **primario:** composito che includeva mortalità CV, infarto miocardico non-fatale e *ictus* cerebrale non-fatale;
- **secondari:** ricovero per insufficienza cardiaca, mortalità per tutte le cause e ogni singolo componente dell'outcome primario.

### Risultati

Sono stati valutati **9340 diabetici ad alto rischio CV** con mediana di *follow-up* di 3.8 anni.

**End-point composito primario:** 608 su 4668 pazienti trattati con liraglutide (13.0%); 694 su 4672 con *placebo* (14.9%); *hazard ratio* (HR) 0.87, IC95% 0.78-0.97,  $P < 0.001$  per non inferiorità;  $P = 0.01$  per superiorità.

**Mortalità per cause CV:** inferiore nel gruppo liraglutide (4.7% vs 6%, HR 0.78, IC95% 0.66-0.93,  $P = 0.007$ ), così come la mortalità dovuta a qualsiasi causa (8.2% vs 9.6%, HR 0.85, IC95% 0.74-0.97,  $P = 0.02$ ).

**Infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco:** inferiori nel gruppo liraglutide, senza significatività statistica.

**Incidenza degli eventi avversi:** simile nei due gruppi. I più comuni eventi avversi con liraglutide erano disturbi gastro-intestinali. Nessuna differenza significativa fra i due gruppi per gli eventi avversi gravi. L'incidenza di pancreatite è risultata più bassa nel gruppo trattato con liraglutide rispetto al *placebo*, ma senza significatività statistica.

### Conclusioni

Emerge un importante e significativo beneficio CV di liraglutide: nei pazienti con DM2 ad alto rischio CV, **ha ridotto il rischio di morte per cause CV, infarto miocardico non fatale e ictus**.

Questo dato si aggiunge a quelli degli altri studi di sicurezza CV pubblicati su altre terapie incretiniche e sull'empagliflozin. Ricapitolando a oggi: lo studio TECOS (sitagliptin), il SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin), l'EXAMINE (alogliptin) e l'ELIXA (lixisenatide) avevano dimostrato la sicurezza CV di queste molecole, mostrando una non inferiorità *vs placebo*. L'unico altro studio che ha finora dimostrato una riduzione del rischio CV è l'EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin).

Questo studio rappresenta un altro passo fondamentale nella comprensione degli effetti CV degli agenti anti-diabetici. Serviranno altre ricerche per capire i meccanismi alla base dei benefici CV di liraglutide.

### Bibliografia

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, DOI: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827).



Emanuele Spreafico<sup>1</sup> ([emanuele.spreafico@ospedaleniguarda.it](mailto:emanuele.spreafico@ospedaleniguarda.it)) & Barbara Pirali<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Diabetologia, Endocrinologia e Nutrizione Clinica, ASST di Monza - Presidio di Desio

<sup>2</sup>Ambulatorio Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)