

## AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 ED EFFETTI CARDIOVASCOLARI: UNA META-ANALISI

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

La malattia cardiovascolare (MCV) è la prima causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM), in cui, per attivazione e disfunzione endoteliale, si riscontra aterosclerosi precoce, diffusa, a rapida evoluzione. Per la prevenzione e la cura della MCV in questi pazienti è fondamentale, oltre ad un corretto stile di vita, raggiungere un adeguato controllo della glicemia e di tutti gli altri fattori di rischio CV. La scelta di un farmaco per ridurre la glicemia deve basarsi, quindi, non solo sulla sua efficacia ma anche sulla sua sicurezza CV.

Di recente è stata pubblicata una meta-analisi che ha valutato gli effetti CV e la mortalità ottenuti con gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1Ra) in pazienti con DM2.

Secondo gli autori della meta-analisi (gli stessi che hanno seguito lo studio EXSCEL), solo 4 studi (su 12 pubblicazioni di studi finora usciti sui GLP-1Ra) rispettavano i criteri di inclusione: ELIXA (lixisenatide), LEADER (liraglutide), SUSTAIN 6 (semaglutide) ed EXSCEL (*extended-release* exenatide).

In sintesi, da questa meta-analisi emerge che, nei pazienti con DM2, il trattamento con GLP-1Ra, rispetto al *placebo*, comporta:

- riduzione del 10% del rischio relativo (RR) di un *end-point* composito, che includeva mortalità CV, infarto del miocardio non fatale e *ictus* non fatale (HR 0.90, IC95% 0.82-0.99, p = 0.033);
- **riduzione del 13% del RR di mortalità CV** (HR 0.87, IC95% 0.79-0.96, p = 0.007);
- **riduzione del 12% del RR di mortalità per tutte le cause** (HR 0.88, IC95% 0.81-0.95, p = 0.002);
- nessuna differenza significativa per quanto riguarda infarto del miocardio fatale e non fatale, *ictus* fatale e non fatale, ricoveri ospedalieri per angina instabile e per scompenso cardiaco;
- nessuna differenza significativa per quanto riguarda l'incidenza di ipoglicemia severa, pancreatiti, tumore pancreatico e carcinoma midollare della tiroide.

I risultati di questa meta-analisi confermano le nostre conoscenze sull'efficacia e la sicurezza di tali farmaci anti-diabetici innovativi nei pazienti con DM ad alto rischio CV, dimostrando inoltre che essi **riducono non solo la mortalità CV ma anche la mortalità generale**.

Anche se questi risultati sono molto interessanti, prima di poter considerare come trattamenti di prima scelta nei pazienti con DM2 ad alto rischio CV questa classe di farmaci (e altre, come gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2), altre domande attendono risposta:

- gli effetti così favorevoli nei soggetti diabetici con coronaropatia già nota sono rilevabili anche nel diabetico senza coronaropatia nota?
- questi farmaci sono altrettanto efficaci e sicuri nella popolazione diabetica anziana, spesso gravata da comorbidità, complicanze diabetiche e poli-terapie?
- questi risultati costituiscono un effetto di classe farmacologica o sono relativi solo a quegli specifici farmaci per i quali sono stati condotti gli studi?

### Bibliografia

1. Bethel MA, et al (EXSCEL Study Group). Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* DOI: [10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6).

