Dulaglutide: agonista del recettore GLP-1 nell'assistenza metabolica

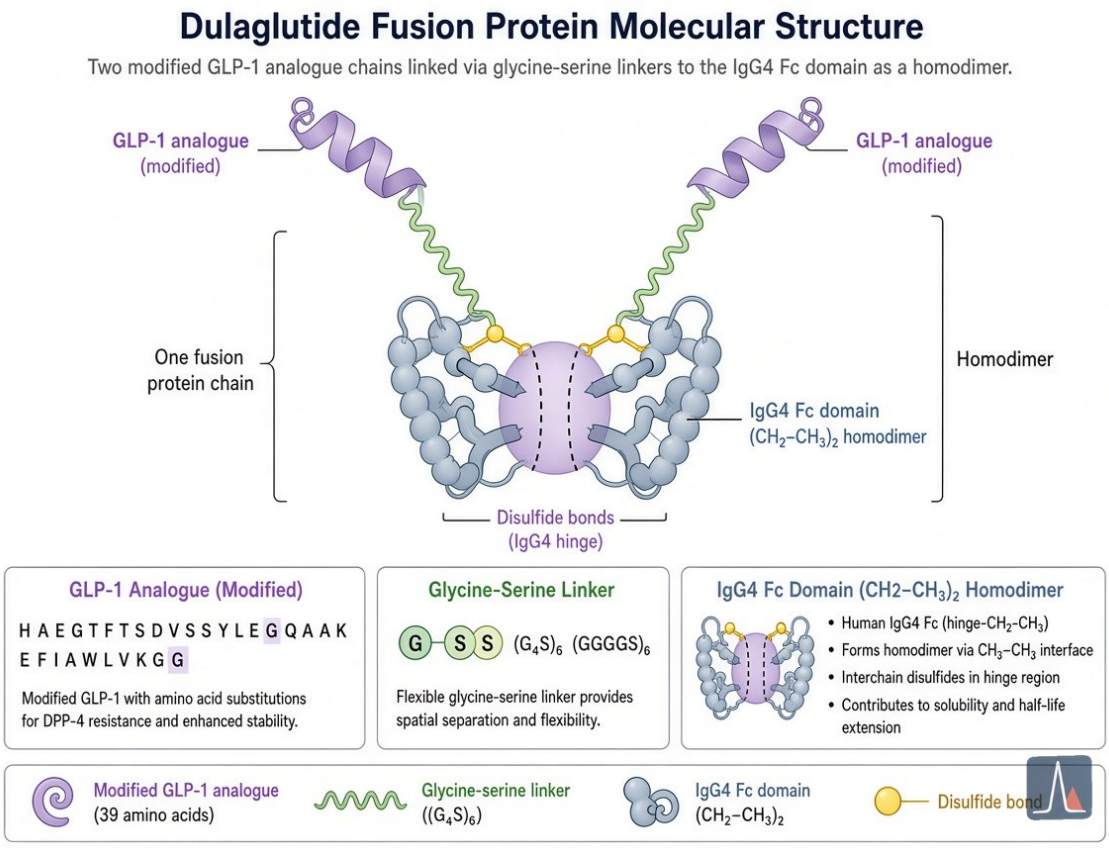
1 novembre 2026

Dulaglutide è un agonista ricombinante del recettore GLP-1 a fusione Fc, ingegnerizzato per la somministrazione settimanale nella ricerca metabolica di laboratorio e clinica. Studi randomizzati riportano miglioramenti glicemici, riduzione del rischio cardiovascolare e modesta

Dulaglutide: agonista del recettore GLP-1 nell'assistenza metabolica

Dulaglutide è una proteina di fusione ricombinante costituita da due catene identiche di analogo modificato del GLP-1(7–37) umano, legate covalentemente mediante linker flessibili glicina-serina al frammento Fc di una catena pesante modificata di IgG4 umana. Questa grande molecola omodimerica di circa 63 kDa resiste alla degradazione da DPP-4 e alla clearance renale, con un'emivita di circa 5 giorni idonea alla somministrazione sottocutanea settimanale. Se ne discute principalmente in contesti di assistenza primaria, endocrinologia e cardiologia per la ricerca sulla gestione del diabete di tipo 2, sul controllo glicemico, sulla modesta riduzione del peso e sulla mitigazione del rischio cardiovascolare. Il lettore dovrebbe valutare attentamente con un clinico gli eventi avversi gastrointestinali transitori predominanti (nausea, vomito, diarrea), il basso rischio intrinseco di ipoglicemia quando impiegato senza secretagoghi dell'insulina, i segnali di pancreatite acuta e di patologia della colecisti, nonché l'avvertenza in riquadro relativa ai tumori delle cellule C della tiroide osservati negli studi di cancerogenicità sui roditori (controindicato in caso di anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o di sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2). Riportare uno studio sull'uomo non costituisce una guida a impiegare in tal modo il materiale di ricerca. Tutti i materiali di Rierink Compounds sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



Rappresentazione schematica del design omodimerico a fusione Fc di Dulaglutide.

Identità chimica e contesto di catalogo

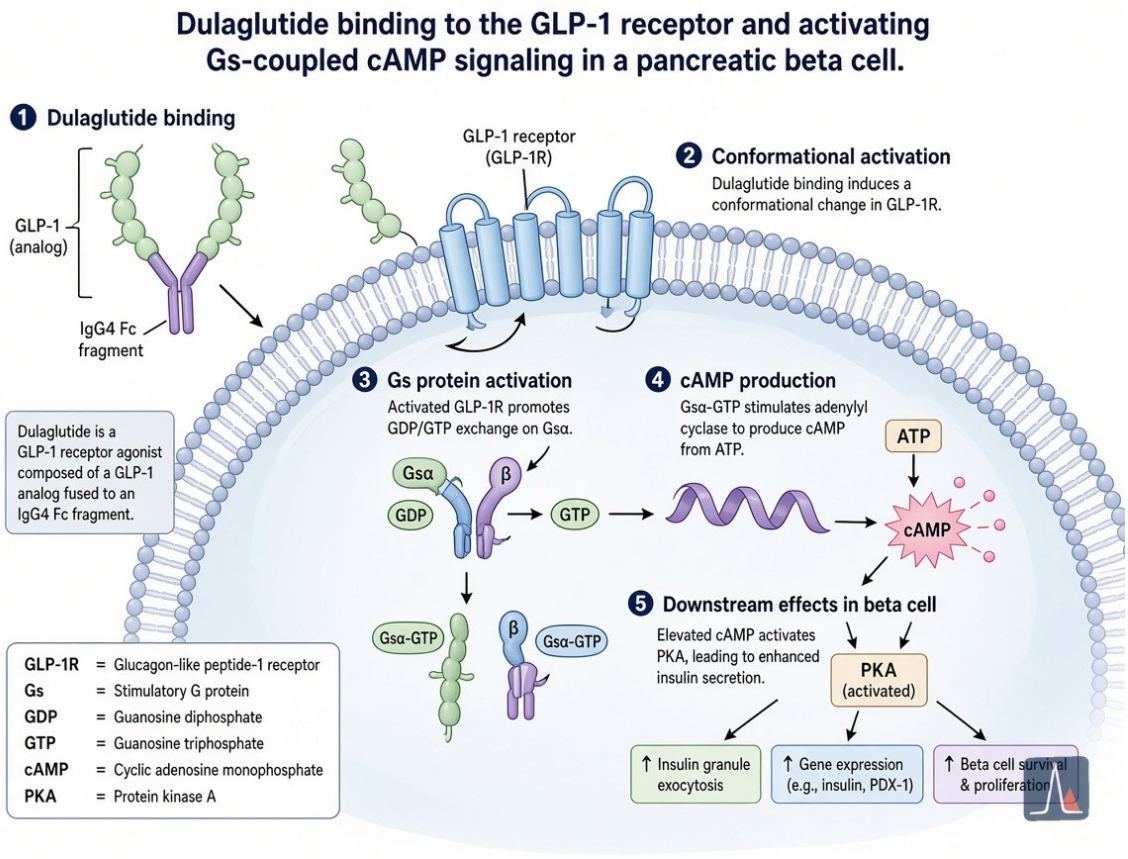
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) è prodotto in forma ricombinante in cellule di ovaio di criceto cinese. Ciascun monomero contiene una sequenza di analogo del GLP-1 (con le sostituzioni Ala8Gly, Gly22Glu e Arg36Gly per la resistenza alla DPP-4, la solubilità e la ridotta immunogenicità) fusa a un dominio Fc di IgG4 modificato che silenzia le funzioni effettrici. La struttura risultante mantiene un pieno agonismo del recettore GLP-1, prolungando al contempo la farmacocinetica rispetto al GLP-1 nativo. Nei contesti di laboratorio funge da strumento per lo studio della biologia delle incretine, della segnalazione recettoriale e della stabilità della formulazione. Qui non è fornito alcun collegamento diretto al dosaggio o all'uso terapeutico nell'uomo.

Scoperta fondativa, farmacologia recettoriale e studi meccanicistici in vitro

I primi lavori in vitro hanno stabilito che dulaglutide conserva una potenza nanomolare sul recettore del GLP-1, stimola l'accumulo di cAMP dipendente dal glucosio in linee di cellule beta e determina una secrezione di insulina paragonabile a quella del GLP-1 nativo in isole umane isolate. Lavori metodologici ne hanno caratterizzato la resistenza alla scissione da parte di DPP-4 e la cinetica di attivazione recettoriale prolungata rispetto a peptidi ad azione più breve. Questi studi hanno impiegato linee cellulari transfettate, isole isolate di roditori e umane e tecniche biofisiche quali la risonanza plasmonica di superficie per mappare il legame e la segnalazione a

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

valle tramite l’adenilato ciclasi accoppiata a Gs. I limiti comprendono la natura artificiale dei sistemi con recettore sovraespresso e l’assenza di un contesto fisiologico completo, quali le interazioni con le cellule enteroendocrine o gli effetti dell’esposizione cronica.

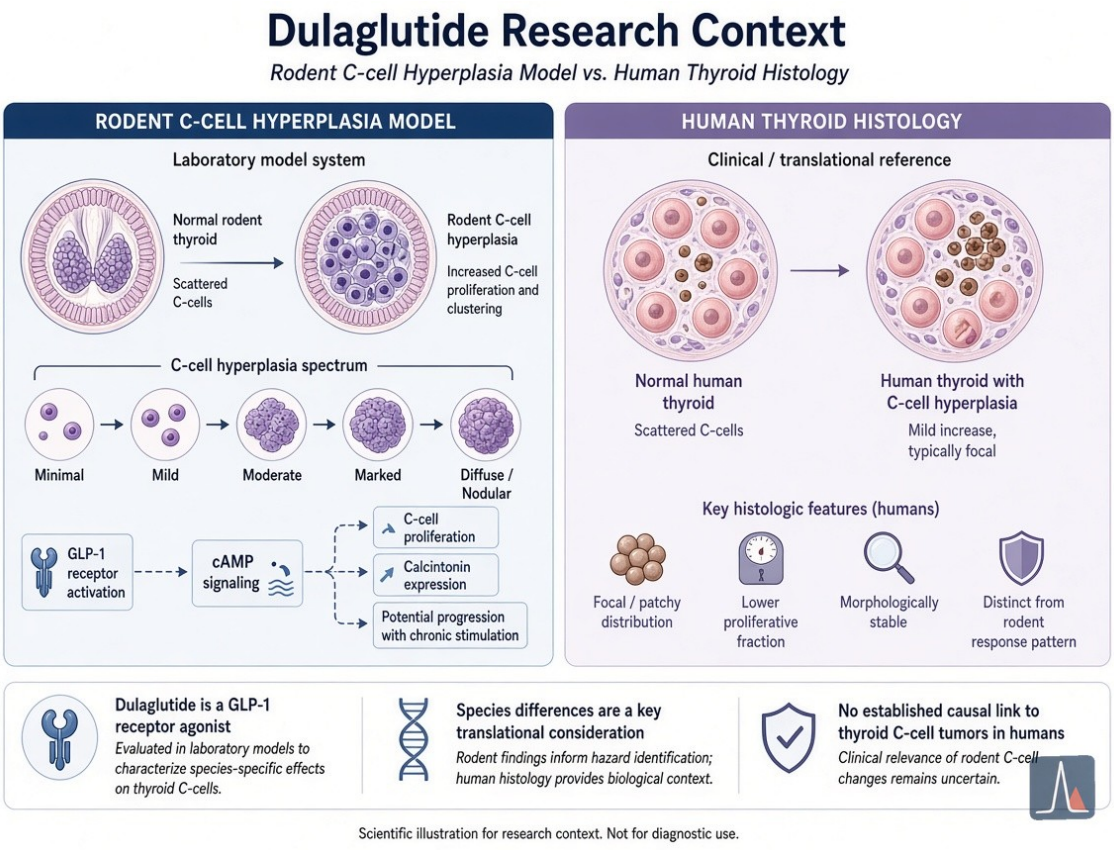


Farmacologia in vitro di dulaglutide sul recettore del GLP-1.

Modelli animali preclinici degli effetti metabolici e della sicurezza

Modelli di roditori e di primati non umani hanno dimostrato un miglioramento della tolleranza al glucosio, un potenziamento della secrezione insulinica di prima e di seconda fase, la soppressione del glucagone, il ritardo dello svuotamento gastrico e una modesta riduzione del peso dopo somministrazione ripetuta di dulaglutide. Nei topi diabetici db/db e nei ratti con obesità indotta dalla dieta, la molecola ha ridotto la glicemia a digiuno e postprandiale e ha migliorato i marcatori della funzione delle cellule beta. Studi di cancerogenicità nei ratti hanno evidenziato iperplasia delle cellule C, adenomi e un aumento numerico dei carcinomi, in modo dose-dipendente, determinando l’avvertenza in riquadro della classe; i topi transgenici hanno mostrato soltanto minime alterazioni delle cellule C. Gli studi sui primati hanno confermato i benefici metabolici senza chiari segnali tiroidei. I limiti di questi modelli comprendono le differenze di specie nella biologia delle cellule C (i roditori sono più sensibili), durate di studio brevi rispetto all’esposizione nell’arco della vita umana e le dosi elevate impiegate rispetto alle esposizioni cliniche. La teoria basata sui risultati relativi alle cellule C nei roditori suggerisce una possibile, ma non dimostrata, rilevanza per il rischio tiroideo umano a lungo termine.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

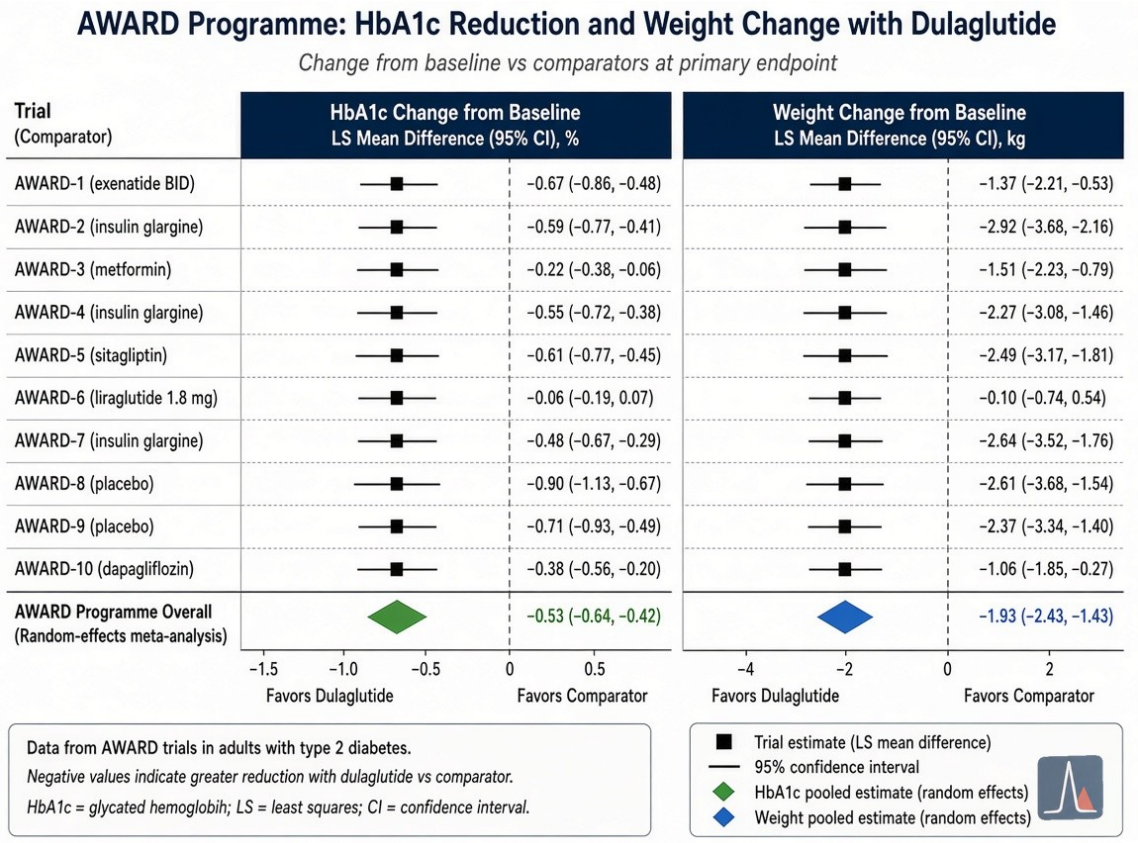


Risultati di cancerogenicità nei roditori che informano considerazioni teoriche sulla tiroide umana.

Programma AWARD: studi randomizzati per l'efficacia glicemica

La serie di studi AWARD di fase 3, randomizzati e controllati, ha valutato dulaglutide (0.75 mg e 1.5 mg settimanali) in monoterapia o come terapia aggiuntiva rispetto a placebo, metformin, sitagliptin, exenatide due volte al giorno, insulin glargine e liraglutide in adulti con diabete di tipo 2. Dulaglutide ha prodotto in modo costante riduzioni dell'HbA1c di 0.8–1.5 punti percentuali, con una proporzione maggiore di pazienti che raggiungevano gli obiettivi <7.0% rispetto alla maggior parte dei comparatori attivi (eccetto liraglutide, rispetto al quale è risultato non inferiore). È stata osservata una modesta perdita di peso (1–3 kg) o un'attenuazione dell'aumento ponderale, con bassi tassi di ipoglicemia sintomatica documentata quando non associato a insulina o sulfaniluree. Gli eventi gastrointestinali sono stati gli eventi avversi più comuni, in genere di entità lieve-moderata e transitori. Una meta-analisi di 21 studi randomizzati controllati (n=20,367) ha confermato una superiore riduzione dell'HbA1c (–0.55% per 1.5 mg) e un minore rischio di ipoglicemia rispetto ai controlli, con una maggiore incidenza complessiva di eventi avversi determinata dai sintomi gastrointestinali. I limiti comprendono durate relativamente brevi (26–52 settimane nella maggior parte), una sottorappresentazione di alcuni gruppi etnici e la sponsorizzazione industriale.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

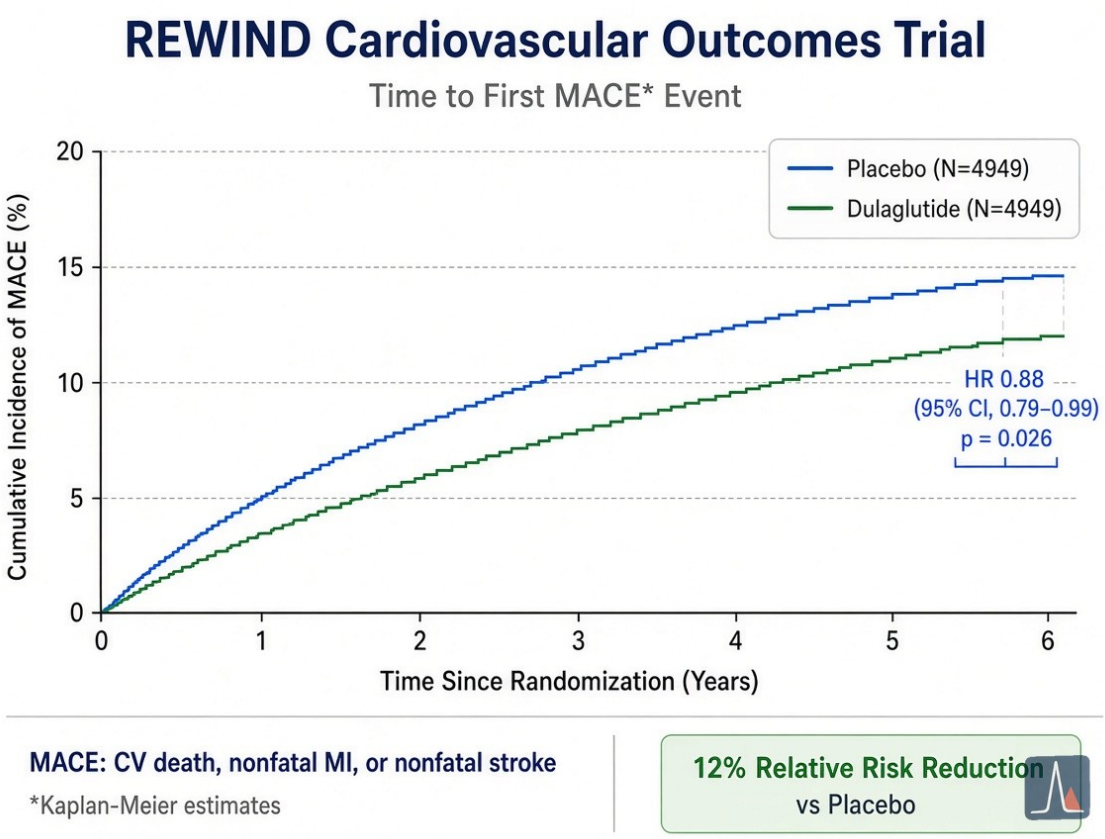


Esiti glicemici e ponderali dei principali studi randomizzati.

Studio REWIND sugli esiti cardiovascolari e ulteriori esiti

Lo studio REWIND (n=9,901, follow-up mediano di 5.4 anni) è stato uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo in adulti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare accertata (solo il 31% presentava CVD pregressa). Dulaglutide 1.5 mg una volta alla settimana ha ridotto l'endpoint primario MACE a 3 punti (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) dal 13.4% al 12.0% (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; p=0.026), principalmente per la riduzione dell'ictus ischemico (HR 0.76). Analisi esplorative hanno suggerito benefici renali (esito renale composito HR 0.85) e possibili effetti cognitivi, sebbene la mortalità per tutte le cause non fosse significativamente diversa. Eventi avversi gastrointestinali si sono verificati nel 47.4% del braccio dulaglutide rispetto al 34.1% con placebo. Successive analisi post-hoc e aggregate hanno rafforzato effetti coerenti per età, rischio basale e terapie concomitanti. I limiti comprendono la popolazione a rischio relativamente basso, lacune nei dati dell'estensione in aperto e un possibile bias di rilevazione per gli eventi più lievi. Recenti studi di coorte del 2025–2026 hanno riscontrato una protezione cardiorenale comparabile a semaglutide e liraglutide in popolazioni reali con diabete di tipo 2.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



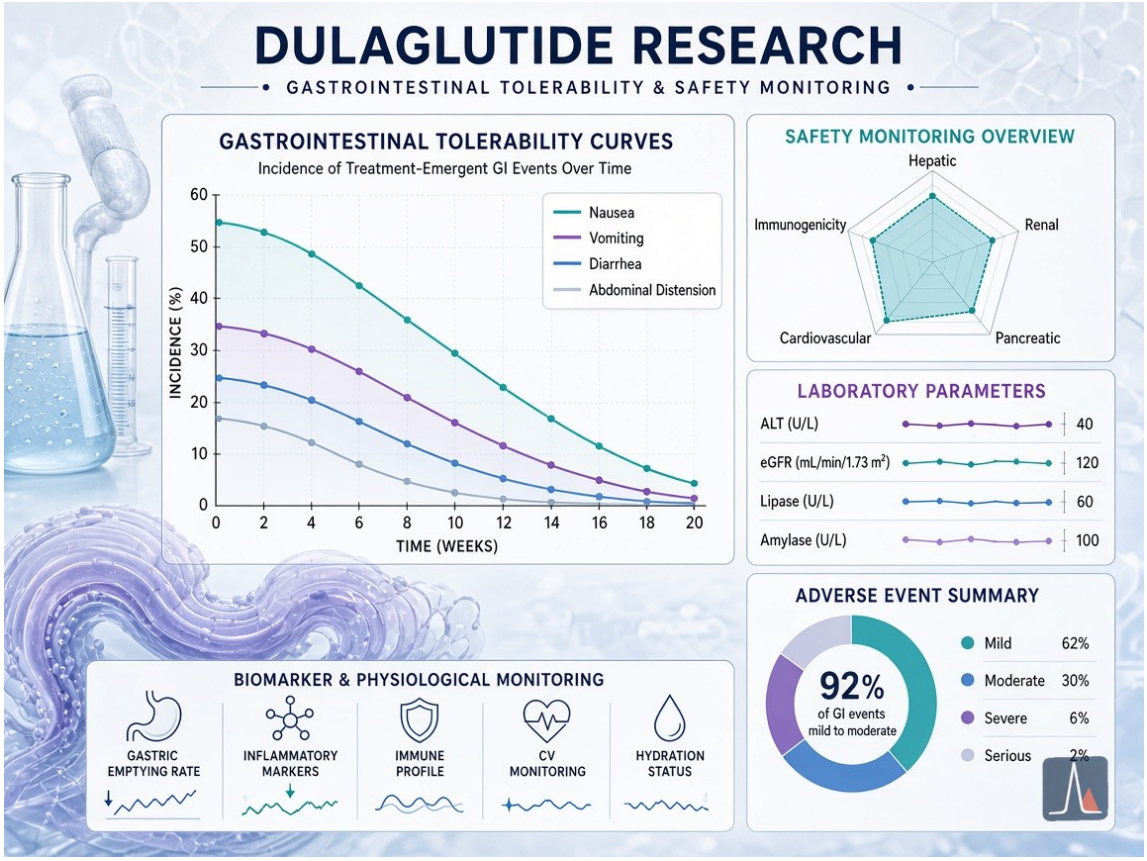
Dati sulla riduzione del rischio cardiovascolare dallo studio REWIND.

Profilo di sicurezza, tollerabilità e sintesi delle evidenze

Le analisi aggregate del programma AWARD e di REWIND hanno indicato gli eventi gastrointestinali come problema dominante di tollerabilità, con nausea (12–21%), diarrea (13%) e vomito (7–8%) come eventi più frequenti; gli eventi erano dose-dipendenti, raggiungevano il picco precocemente e hanno comportato l'interruzione nel ~1–6% dei partecipanti. I tassi di ipoglicemia erano bassi in monoterapia, ma aumentavano con i secretagoghi dell'insulina. L'incidenza di pancreatite acuta era bassa (circa 0,85 per 1.000 anni-paziente) e comparabile o inferiore a quella dei comparatori nei dati adjudicati, sebbene sia indicato un monitoraggio esteso all'intera classe. Gli eventi della colecisti e le complicanze della retinopatia diabetica hanno mostrato piccoli incrementi numerici in alcuni studi, spesso associati a un rapido miglioramento glicemico. Il rischio di tumore delle cellule C della tiroide resta una preoccupazione teorica estrapolata da dati sui roditori; ampi studi sull'uomo e meta-analisi non hanno dimostrato un chiaro aumento del carcinoma midollare della tiroide. Le evidenze real-world fino al 2026 confermano una sicurezza gastrointestinale simile all'interno della classe GLP-1RA, ma tassi più elevati di eventi gastrointestinali gravi rispetto agli inibitori di SGLT2. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi confermano un rapporto beneficio-rischio favorevole per gli esiti glicemici e cardiovascolari, evidenziando al contempo la necessità di una discussione individualizzata sulla tollerabilità gastrointestinale e sulle controindicazioni. Limitazioni ricorrenti nella letteratura includono il finanziamento industriale degli studi pivotali, un follow-up breve rispetto alla durata della malattia cronica, la sottosegnalazione di esiti nulli o sfavorevoli in alcuni set di dati osservazionali e le difficoltà nel distinguere gli effetti del farmaco dalle

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

complicanze di fondo del diabete. La sorveglianza in corso e gli studi comparativi di effectiveness continuano a precisare il posizionamento rispetto agli agonisti duali GIP/GLP-1.



Panoramica dei principali segnali di sicurezza e degli effetti gastrointestinali transitori.

Fonti

• Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• Jendle J, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):776-790. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Ulteriori revisioni di supporto e articoli di caratterizzazione preclinica da PubMed e Europe PMC (2008–2026).

Quale ricercatore di laboratorio, interpreti questi risultati nel contesto di sistemi sperimentali controllati ed eviti l’estrapolazione all’uso terapeutico umano. Tutti i materiali Rierink Compounds sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono destinati esclusivamente all’uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.