Rapporti pubblicati su Semaglutide

28 ottobre 2026

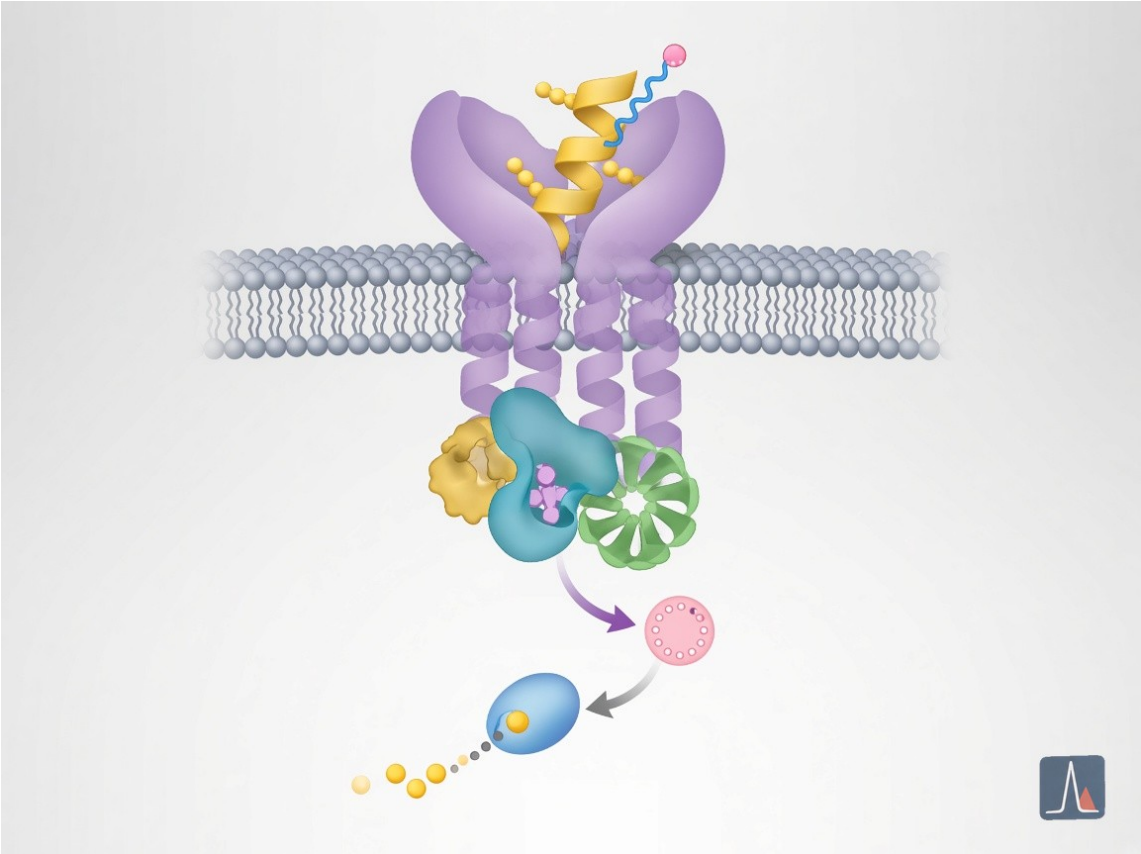
I rapporti pubblicati caratterizzano semaglutide come un agonista del recettore GLP-1 a lunga durata d'azione, con ampi dati di studi randomizzati che mostrano una riduzione del peso del 10–15%, un miglioramento glicemico e benefici cardiovascolari negli adulti con obesità o diab

I rapporti pubblicati caratterizzano semaglutide come un agonista acilato del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) a lunga durata d'azione, ingegnerizzato con una sostituzione di acido aminoisobutirrico (Aib) in posizione 8 per la resistenza alla DPP-4, arginina in posizione 34 e acilazione in Lys26 con un diacido C18 tramite uno spaziatore γ-glutamyl-2×(2-aminoethoxy)ethoxyacetyl per un legame ad alta affinità all'albumina e un'emivita di circa 1 settimana. Un'ampia letteratura, dagli studi meccanicistici fondativi ai modelli preclinici e, in particolare, ai programmi di sperimentazione clinica randomizzata su larga scala (SUSTAIN per il diabete di tipo 2 [T2D], PIONEER per la formulazione orale, STEP per l'obesità, SELECT per gli esiti cardiovascolari in persone senza diabete e FLOW per gli esiti renali), documenta riduzioni clinicamente significative di HbA1c, peso corporeo (tipicamente 10–17% con 2.4 mg settimanali per via sottocutanea negli studi sull'obesità, superiori con regimi da 7.2 mg), circonferenza vita, pressione arteriosa, lipidi ed eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), insieme a miglioramenti dei sintomi dello scompenso cardiaco, della funzione renale e dell'istologia della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH). Gli eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, stipsi) costituiscono la principale limitazione di tollerabilità e il motivo primario di interruzione. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi fino al 2026 confermano evidenze ad alta certezza per la perdita di peso in corso di trattamento e il beneficio cardiometabolico nelle popolazioni indicate, ma rilevano la sponsorizzazione industriale degli studi pivotali, effetti variabili sulla massa magra, un sostanziale recupero ponderale alla sospensione e la necessità di dati del mondo reale più prolungati. Tali registrazioni riguardano esclusivamente formulazioni farmaceutiche approvate (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) studiate sotto supervisione medica e non stabiliscono né avallano l'uso di materiale di grado ricerca del catalogo. La rendicontazione di dati di sperimentazione umana in questo briefing non costituisce una guida alla somministrazione del materiale di ricerca a persone o animali.

Identità chimica e contesto di catalogo

Semaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, massa monoisotopica □ 4113.6 Da) è un analogo sintetico di 31 aminoacidi del GLP-1(7–37) umano. Nel catalogo Rierink è fornito esclusivamente per la ricerca di laboratorio. Si distingue chimicamente dal GLP-1 nativo per la sostituzione Aib^{8}, che blocca la scissione da parte della DPP-4, e per la catena laterale lipidica, che prolunga la circolazione mediante legame reversibile all'albumina. Le voci di catalogo correlate comprendono liraglutide, dulaglutide, tirzepatide e miscele di cagrilintide + semaglutide. Tutte le evidenze cliniche indicizzate si riferiscono a forme di dosaggio prodotte secondo GMP e approvate dalle autorità regolatorie; nessuno studio sottoposto a revisione paritaria caratterizza flaconi di ricerca estemporanei per la somministrazione umana o animale.

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.



Schema in vitro dell'interazione di semaglutide con il recettore del GLP-1 e della segnalazione cAMP a valle.

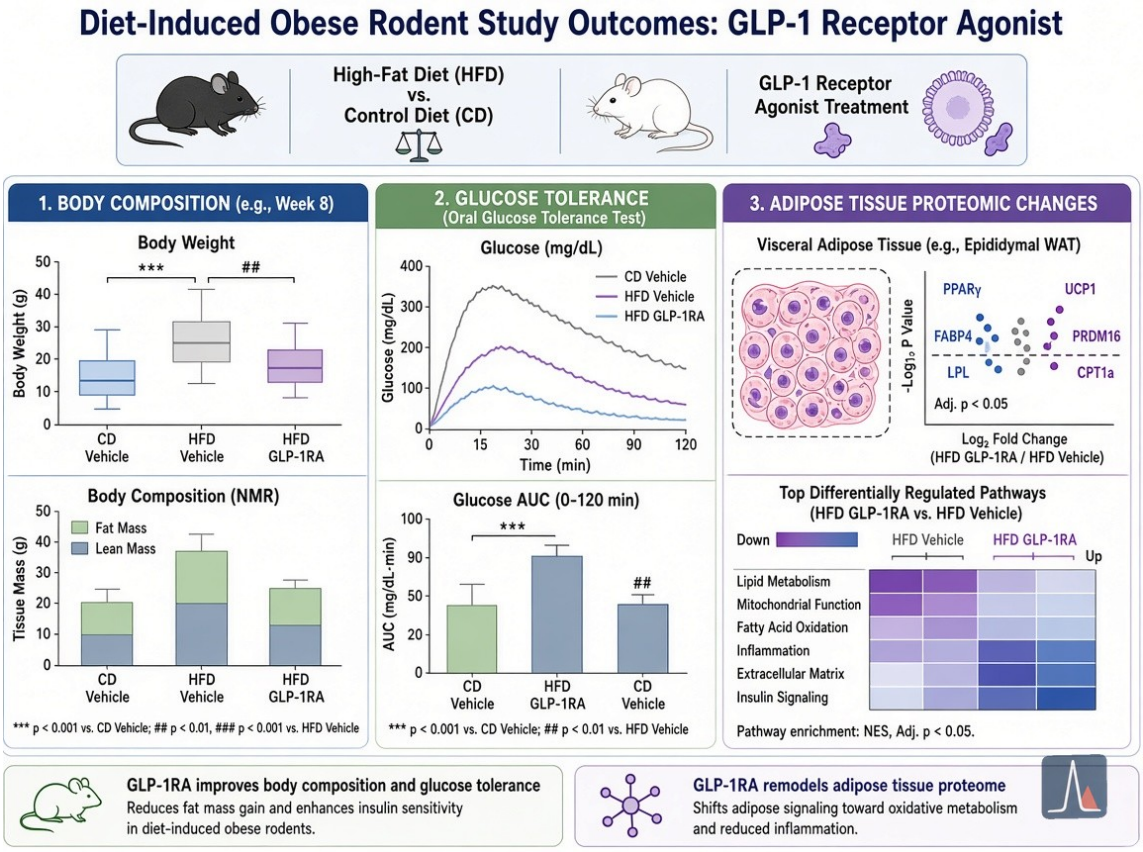
Scoperta fondativa, farmacologia del recettore e studi meccanicistici in vitro (articoli in_vitro e di metodo, 1980s–2020s)

Il GLP-1 è stato identificato negli anni Ottanta come ormone incretinico che, in modo glucosio-dipendente, stimola la secrezione di insulina e sopprime il glucagone. Il lavoro di progettazione razionale culminato nell'articolo del 2015 sul Journal of Medicinal Chemistry di Lau et al. ha vagliato la lunghezza della catena di acidi grassi, il sito di attacco e la chimica del linker per ottimizzare l'affinità per l'albumina mantenendo la potenza sul GLP-1R. Semaglutide presenta affinità sub-nanomolare per il GLP-1R umano, un robusto accumulo di cAMP accoppiato a Gs e la segnalazione a valle PKA/CREB in sistemi cellulari ricombinanti e in isole isolate. Le strutture di crio-EM e cristallografiche (ad es. PDB 4ZGM e i complessi successivi) illustrano come l'elica N-terminale si inserisca nella tasca ortosterica transmembrana, mentre la regione C-terminale interagisce con il dominio extracellulare; la catena lipidica flessibile aumenta la stabilità senza alterare l'attivazione del recettore. Studi in vitro dimostrano inoltre l'inibizione del rilascio di glucagone dalle cellule alfa, il rallentamento della motilità gastrica in preparati in bagno d'organo ed effetti diretti su colture neuronali dell'area postrema e del nucleus tractus solitarius. Recenti articoli meccanicistici del 2026 delineano sia la via Gs/cAMP sia la via Gq/calcio nei neuroni GLP1R del rombencefalo come critiche per la soppressione dell'appetito.

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.

Modelli animali preclinici di disfunzione metabolica, regolazione dell’appetito e protezione d’organo (articoli su animali, 2010s–2026)

Topi e ratti obesi indotti dalla dieta (DIO), topi diabetici db/db e modelli di primati non umani mostrano in modo coerente riduzioni dose-dipendenti dell’assunzione di cibo mediate da neuroni che esprimono GLP1R nell’area postrema e nel nucleus tractus solitarius, con perdita di peso corporeo del 15–30% (principalmente massa grassa), riduzione della glicemia a digiuno, miglioramento della tolleranza al glucosio e riduzione della steatosi epatica. Le analisi proteomiche del tessuto adiposo bianco epididimale rivelano una downregulation delle proteine lipogeniche (CD36, FABP5, ACSL, PLIN2, LPL) e una modulazione delle vie di captazione, accumulo e lipolisi dei lipidi. La protezione cardiorenale è riportata in modelli di ischemia-riperfusione, nefrectomia unilaterale e nefropatia diabetica, con diminuzione di infiammazione, fibrosi e albuminuria. Uno studio del 2026 su Nature Metabolism, condotto con fotometria a fibra e knockout condizionali, ha stabilito che la segnalazione del cAMP nei neuroni AP^Glp1r è necessaria e sufficiente per la perdita di peso indotta da semaglutide; l’interruzione di Gs o l’inibizione di PDE4 ha modulato l’entità dell’effetto. Studi sui roditori hanno inoltre identificato iperplasia delle cellule C tiroidee a esposizioni elevate, rendendo opportuno il monitoraggio clinico, sebbene la traslazione all’uomo resti incerta. Questi modelli forniscono una plausibilità meccanicistica per i segnali di perdita di peso e di protezione d’organo nell’uomo, ma non predicono il dosaggio né la sicurezza nell’uomo.



Rappresentazione schematica dei risultati dei modelli animali preclinici sulla perdita di peso e sui parametri metabolici.

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.

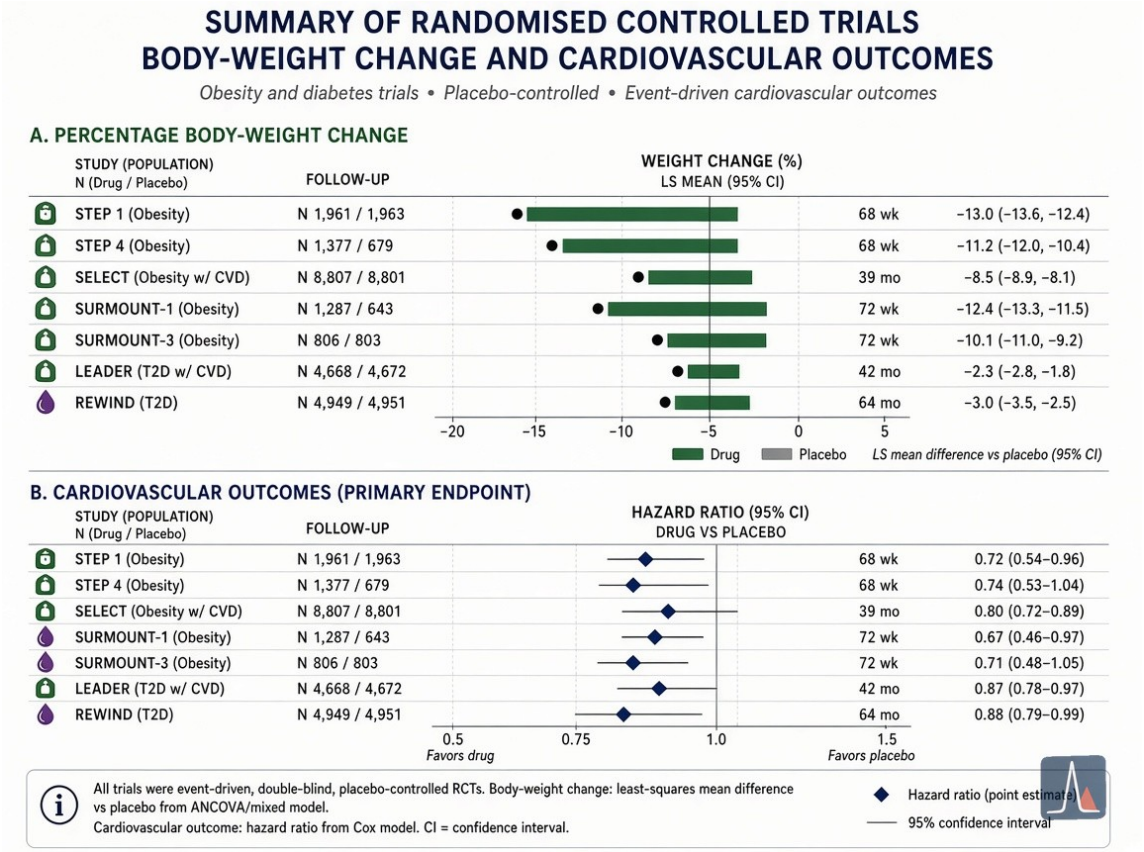
Studi randomizzati pivotali nel diabete di tipo 2 (programmi SUSTAIN e PIONEER, articoli clinici, 2016–2022)

La serie SUSTAIN (dieci studi di fase 3, >9.000 partecipanti) e il parallelo programma PIONEER sul semaglutide orale hanno dimostrato una superiore riduzione dell'HbA1c (differenza di trattamento stimata da –1,0 a –1,8 punti percentuali rispetto a placebo, sitagliptin, liraglutide, dulaglutide o insulina basale) e una perdita di peso aggiustata per placebo di 3–6 kg alle dosi di 0.5–1.0 mg settimanali per via sottocutanea o di 7–14 mg per via orale. SUSTAIN 6 (n=3.297, T2D ad alto rischio cardiovascolare) ha raggiunto l'endpoint primario di sicurezza cardiovascolare e ha mostrato una riduzione relativa del 26% del MACE a 3 punti (HR 0.74; 95% CI 0.58–0.95), determinata principalmente da un minor numero di ictus non fatali. Eventi gastrointestinali si sono verificati nel 30–50% durante l'escalation della dose, ma sono stati per lo più di entità lieve-moderata e transitori. Questi studi hanno stabilito semaglutide come agente efficace nella riduzione della glicemia e del peso nel T2D, confermandone al contempo la sicurezza cardiovascolare. 1 2

Studi randomizzati su larga scala per esiti di obesità, cardiovascolari e renali (programmi STEP, SELECT e FLOW, articoli clinici, 2021–2026)

The STEP programme (STEP 1–5, 8, TEENS, UP) randomised adults with BMI ≥ 30 (or ≥ 27 with comorbidities) to 2.4 mg weekly subcutaneous semaglutide or placebo plus lifestyle intervention. STEP 1 reported –14.9% mean weight change at 68 weeks versus –2.4% with placebo; >50% of participants achieved ≥ 15% loss. Higher-dose (7.2 mg) data from STEP UP extensions reached approximately 18–20% loss. Cardiometabolic markers (waist circumference, blood pressure, lipids, CRP, liver enzymes) improved proportionally. STEP 4 demonstrated rapid weight regain after withdrawal, underscoring the requirement for continued therapy. The SELECT trial (n=17,604, overweight or obesity plus established cardiovascular disease, no diabetes) showed a 20% reduction in 3-point MACE (HR 0.80; 95% CI 0.72–0.90) over ~40 months with sustained ~9–10% weight loss at 208 weeks. FLOW (T2D plus chronic kidney disease) met its primary kidney composite endpoint (HR 0.76). STEP-HFpEF trials reported improved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores, 6-minute walk distance, and reduced NT-proBNP. Gastrointestinal adverse events were more frequent than with placebo (risk ratio ~1.5–2.0) but decreased after dose escalation; discontinuation rates ranged 5–16%. A 2026 meta-analysis of DXA data indicated that while lean-mass loss occurs (pooled MD –2.5 kg across trials), fat-mass reduction predominates, with very-low certainty for clinical significance of the lean component. 3 4 5

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.

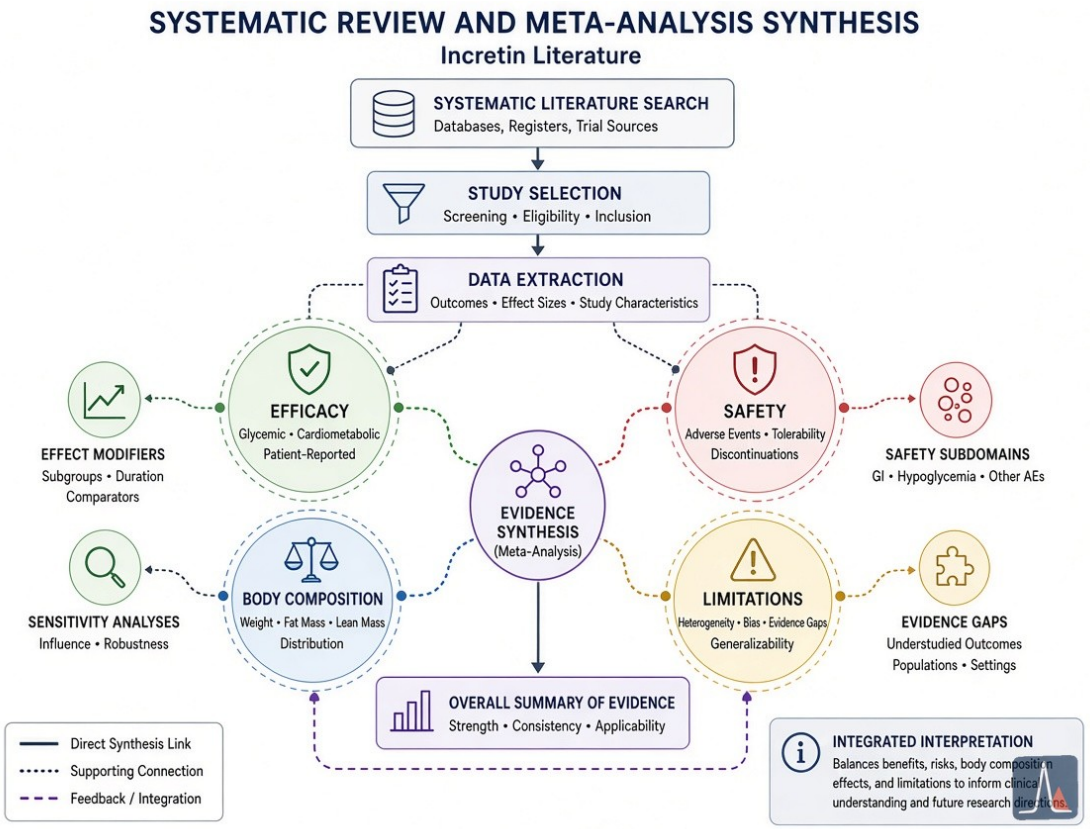


Sintesi illustrativa dei risultati relativi alla perdita di peso e agli esiti cardiovascolari dei programmi di studio STEP e SELECT.

Profilo di sicurezza, composizione corporea, effetti dopo l’interruzione e rapporti clinici più ampi (articoli di sicurezza aggregata, osservazionali e RCT esplorativi, 2018–2026)

Nell’insieme dei programmi, gli eventi avversi predominanti sono gastrointestinali e dose-dipendenti durante l’incremento. I disturbi correlati alla colecisti e i lievi aumenti degli enzimi pancreatici si verificano con maggiore frequenza rispetto al placebo, ma ampie meta-analisi fino al 2026 non hanno confermato un aumento del rischio di pancreatite o di carcinoma pancreatico (OR 0.25 per il carcinoma pancreatico, 95% CI 0.03–2.24; OR 2.04 per il carcinoma tiroideo, 95% CI 0.33–12.61). I riscontri sulle cellule C tiroidee nei roditori hanno indotto un boxed warning la cui rilevanza nell’essere umano è considerata bassa. I registri real-world e le coorti osservazionali corroborano la riduzione del rischio cardiovascolare, ma riportano un’aderenza inferiore e un’interruzione più elevata rispetto agli studi. Gli studi successivi all’interruzione mostrano che circa il 50–67% del peso perso viene recuperato entro 6–12 mesi. I rapporti esplorativi includono la risoluzione istologica della MASH, il miglioramento dei sintomi nell’HFpEF e potenziali segnali nell’aumento di peso indotto da antipsicotici e nella riduzione del craving; questi richiedono studi di conferma. Una meta-analisi del 2026 su pazienti con schizofrenia in trattamento con antipsicotici ha rilevato che semaglutide ha prodotto la maggiore riduzione di peso tra i GLP-1RAs esaminati. 6 7

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.

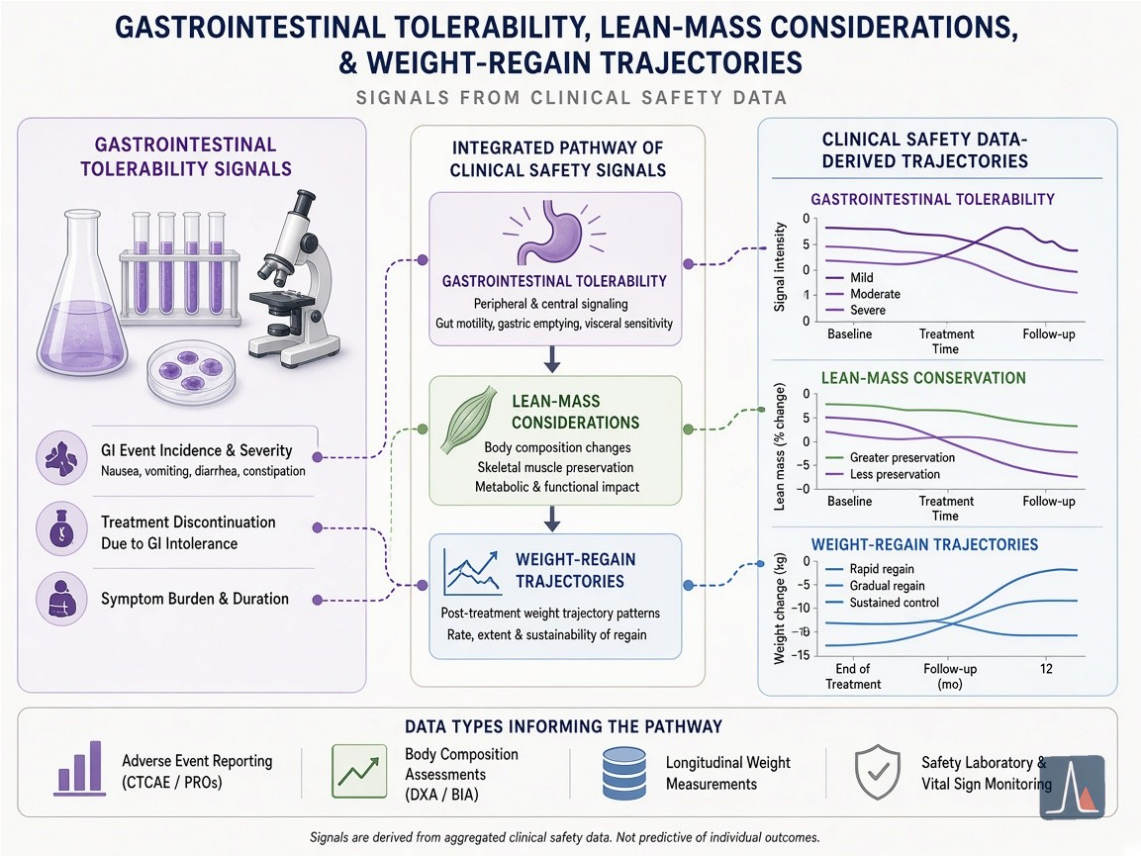


Panoramica concettuale dei risultati di revisioni sistematiche e meta-analisi su semaglutide.

Revisioni sistematiche, meta-analisi, sintesi delle evidenze e contesto regolatorio (articoli di revisione e di meta-analisi, 2020–2026)

More than 50 systematic reviews and network meta-analyses published 2020–2026 synthesise data from >40,000 participants. Pooled estimates confirm 10–15% mean weight loss with 2.4 mg subcutaneous semaglutide (high-certainty evidence), 1.0–1.5% HbA1c reduction, 3–5 mmHg systolic blood-pressure lowering, and 14–26% relative MACE and kidney-risk reductions. Tirzepatide shows modestly superior weight loss in head-to-head network comparisons. Cochrane and umbrella reviews rate evidence for on-treatment weight loss and cardiometabolic benefit as high but downgrade long-term hard outcomes for industry funding, attrition, and heterogeneity. Regulatory approvals (FDA 2017 for T2D, 2021 for chronic weight management and CV risk reduction; EMA equivalents) incorporate these data with recommendations for gradual dose escalation to mitigate gastrointestinal intolerance, contraindication in personal/family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, and monitoring for pancreatitis and gallbladder disease. Real-world evidence syntheses through 2026 note lower persistence rates than in trials. 8 9

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.



Schema dei temi ricorrenti di sicurezza, tollerabilità e limitazioni post-trattamento.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura pubblicata sul semaglutide è tra le più solide per qualsiasi terapia a base di incretine, costruita su ampi studi controllati randomizzati di lunga durata e guidati dagli eventi, che hanno spostato il settore dagli endpoint surrogati agli esiti clinici hard, tra cui MACE, compositi renali e sintomi di insufficienza cardiaca. Gli studi preclinici di mappatura neurale e di segnalazione forniscono un supporto meccanicistico coerente alla soppressione centrale dell'appetito e agli effetti metabolici periferici. Nondimeno, le limitazioni ricorrenti includono la sponsorizzazione predominante da parte del produttore delle formulazioni approvate, la sottorappresentazione di alcuni gruppi etnici e strati socioeconomici, elevati tassi di interruzione per eventi gastrointestinali (5–16% negli studi, superiori nella pratica), interrogativi circa il significato funzionale delle modeste riduzioni della massa magra osservate alla DXA (certezza molto bassa nelle meta-analisi del 2026), un rapido e sostanziale recupero ponderale alla sospensione, barriere di costo e di aderenza nei contesti reali e l'assenza di dati a lungo termine (>5 anni) non industriali in popolazioni ampie. Nessuna pubblicazione convalida l'identità chimica, la stabilità o l'attività biologica del semaglutide di grado di ricerca fornito per la sperimentazione di laboratorio quando impiegato al di fuori di condizioni controllate di produzione farmaceutica e di sperimentazione clinica. Gli studi in corso nel 2026–2027 continuano a precisarne il ruolo in ulteriori indicazioni quali le malattie neurodegenerative, la dipendenza e i regimi di associazione con agenti quali cagrilintide o retatrutide. Tutte le conclusioni beneficio–rischio clinico presenti in letteratura si riferiscono esclusivamente a prodotti farmaceutici approvati impiegati sotto supervisione medica.

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.

Fonti

• Lau J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
• Wilding JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021. PMID: 33567185 (STEP 1).
• Lincoff AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 (SELECT).
• Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2024. doi:10.4103/jrms.jrms_693_23. PMID: 39629036. 5
• Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023. doi:10.1016/j.dsx.2023.102895. 6
• DXA-measured lean and fat mass differences with incretin-based therapy versus comparators: a meta-analysis of phase 3 trials. BMC Endocr Disord. 2026. doi:10.1186/s12902-026-02679-z. 4
• Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab. 2024. doi:10.1111/dom.15386. 3
• Semaglutide drives weight loss through cAMP-dependent mechanisms in GLP1R-expressing hindbrain neurons. Nat Metab. 2026. doi:10.1038/s42255-026-01534-8. 10
• Cochrane review on semaglutide for weight loss. 2025 (high-certainty evidence for ~11% weight loss). 8
• Ulteriori meta-analisi 2025–2026 sugli esiti CV del semaglutide orale, sulla composizione corporea e sulle popolazioni con schizofrenia (varie riviste).

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 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.