Dulaglutide: agonista receptora GLP-1 w opiece metabolicznej

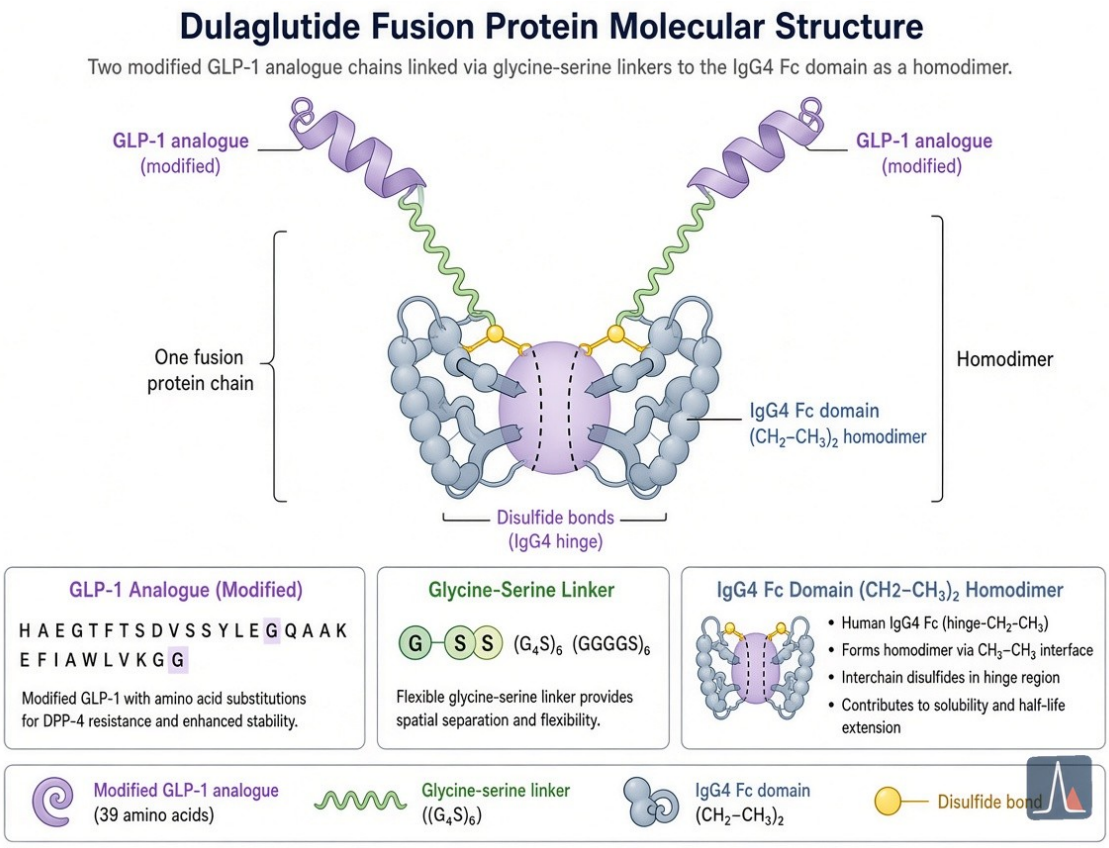
1 listopada 2026

Dulaglutide jest rekombinowanym agonistą receptora GLP-1 w postaci fuzji z Fc, opracowanym do podawania raz w tygodniu w laboratoryjnych i klinicznych badaniach metabolicznych. Randomizowane badania donoszą o poprawie glikemii, zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz umiarkowan

Dulaglutide: agonista receptora GLP-1 w opiece metabolicznej

Dulaglutide jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z dwóch identycznych zmodyfikowanych łańcuchów analogu ludzkiego GLP-1(7–37), kowalencyjnie połączonych za pomocą elastycznych łączników glicynowo-serynowych z fragmentem Fc zmodyfikowanego ciężkiego łańcucha ludzkiej IgG4. Ta duża homodimeryczna cząsteczka o masie około 63 kDa jest oporna na degradację przez DPP-4 oraz na klirens nerkowy, co skutkuje okresem półtrwania wynoszącym około 5 dni, odpowiednim do podskórnego podawania raz w tygodniu. Omawia się ją przede wszystkim w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, endokrynologii i kardiologii w badaniach dotyczących postępowania w cukrzycy typu 2, kontroli glikemii, umiarkowanej redukcji masy ciała oraz ograniczania ryzyka sercowo-naczyniowego. Czytelnicy powinni starannie rozważyć z lekarzem przeważające przemijające żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (nudności, wymioty, biegunka), niskie samoistne ryzyko hipoglikemii przy stosowaniu bez sekretagogów insuliny, sygnały dotyczące ostrego zapalenia trzustki i chorób pęcherzyka żółciowego oraz ostrzeżenie w ramce dotyczące guzów komórek C tarczycy obserwowanych w badaniach rakotwórczości u gryzoni (przeciwwskazanie przy osobistym lub rodzinnym wywiadzie raka rdzeniastego tarczycy albo zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2). Opisanie badania z udziałem ludzi nie stanowi wskazówki do takiego stosowania materiału badawczego. Wszystkie materiały Rierink Compounds są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie są lekami.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Schematyczne przedstawienie homodimerycznej konstrukcji fuzji z Fc Dulaglutide.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

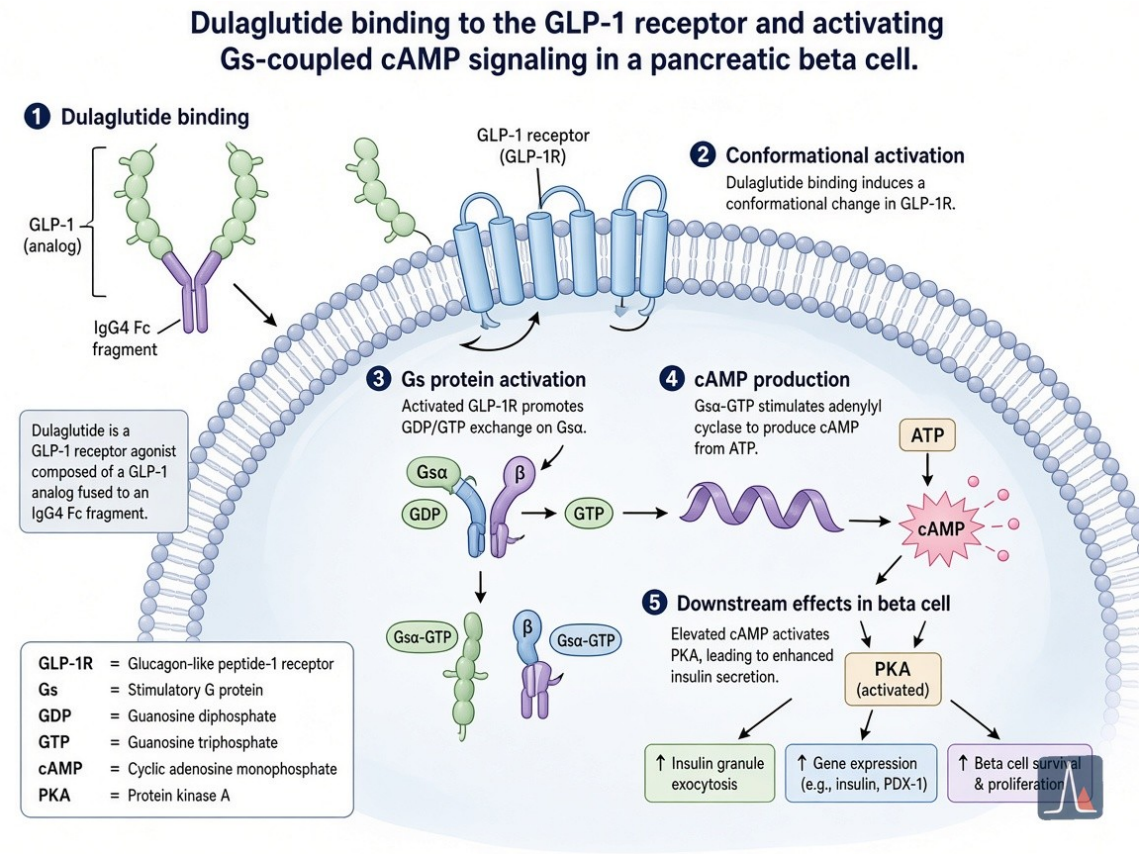
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) jest wytwarzany rekombinacyjnie w komórkach jajnika chomika chińskiego. Każdy monomer zawiera sekwencję analogu GLP-1 (z substytucjami Ala8Gly, Gly22Glu i Arg36Gly zapewniającymi oporność na DPP-4, rozpuszczalność oraz zmniejszoną immunogenność) połączoną ze zmodyfikowaną domeną Fc IgG4, która wycisza funkcje efektorowe. Uzyskana struktura zachowuje pełny agonizm receptora GLP-1, jednocześnie wydłużając farmakokinetykę w porównaniu z natywnym GLP-1. W kontekście laboratoryjnym służy jako narzędzie do badania biologii inkretyn, sygnalizacji receptorowej i stabilności formulacji. Nie podano tu bezpośredniego powiązania z dawkowaniem ani zastosowaniem terapeutycznym u ludzi.

Odkrycie podstawowe, farmakologia receptorowa i mechanistyczne badania in vitro

Wczesne badania in vitro wykazały, że dulaglutide zachowuje nanomolową siłę działania wobec receptora GLP-1, stymuluje zależną od glukozy akumulację cAMP w liniach komórek beta oraz wywołuje wydzielanie insuliny porównywalne z natywnym GLP-1 w izolowanych ludzkich wyspach trzustkowych. Prace metodologiczne scharakteryzowały jego oporność na rozszczepienie przez DPP-4 oraz wydłużoną kinetykę aktywacji receptora w porównaniu z peptydami o krótszym czasie działania. W badaniach tych wykorzystywano transfekowane linie komórkowe, izolowane wyspy gryzoni i człowieka oraz techniki biofizyczne, takie jak rezonans

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

plazmonów powierzchniowych, w celu mapowania wiązania i dalszej sygnalizacji za pośrednictwem cyklazy adenylanowej sprzężonej z Gs. Ograniczenia obejmują sztuczny charakter układów z nadekspresją receptora oraz brak pełnego kontekstu fizjologicznego, takiego jak interakcje z komórkami enteroendokrynnymi lub skutki przewlekłej ekspozycji.

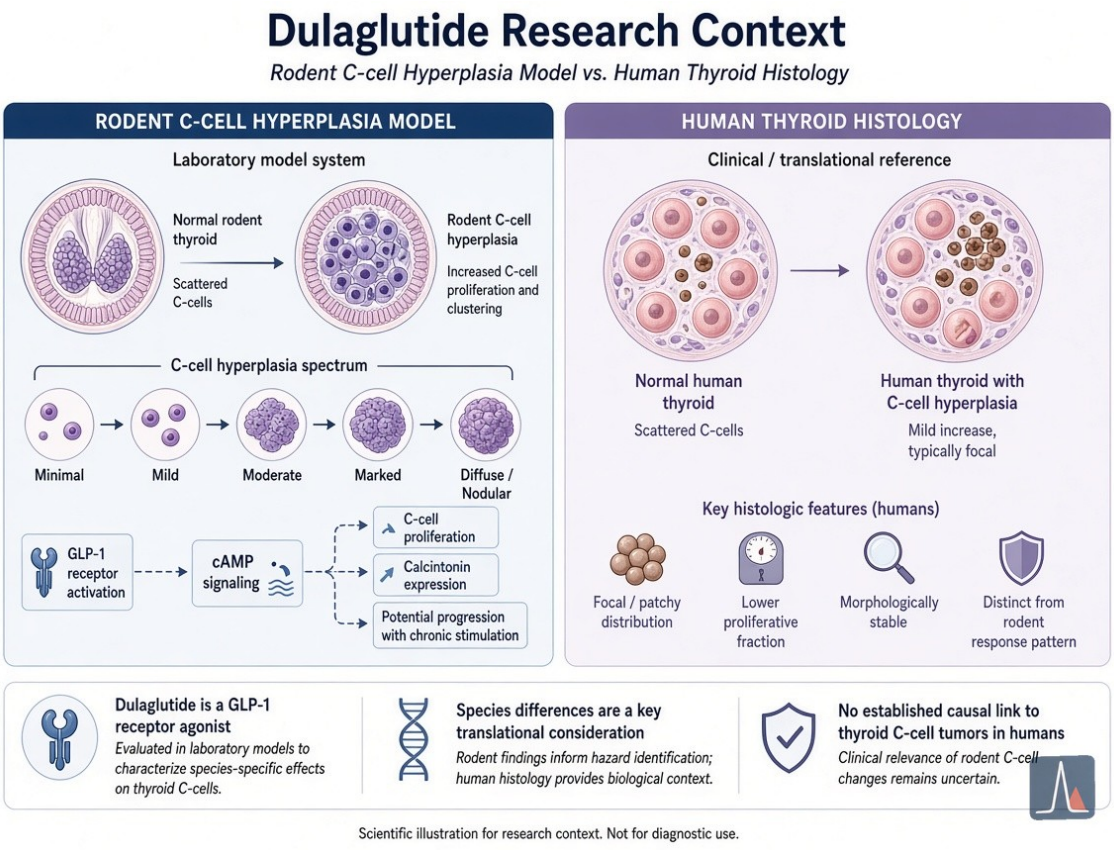


Farmakologia in vitro dulaglutide wobec receptora GLP-1.

Przedkliniczne modele zwierzęce efektów metabolicznych i bezpieczeństwa

Modele gryzoni i naczelnych innych niż człowiek wykazały poprawę tolerancji glukozy, wzmożone wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie, zahamowanie glukagonu, opóźnione opróżnianie żołądka oraz umiarkowane zmniejszenie masy ciała po wielokrotnym podaniu dulaglutide. U myszy db/db z cukrzycą oraz u szczurów z otyłością indukowaną dietą cząsteczka obniżała glukozę na czczo i poposiłkową oraz poprawiała markery czynności komórek beta. Badania rakotwórczości u szczurów ujawniły zależny od dawki rozrost komórek C, gruczolaki oraz liczbowo zwiększoną liczbę raków, co doprowadziło do ostrzeżenia w ramce dla całej klasy; myszy transgeniczne wykazywały jedynie minimalne zmiany komórek C. Badania na naczelnych potwierdziły korzyści metaboliczne bez wyraźnych sygnałów dotyczących tarczycy. Ograniczenia tych modeli obejmują różnice gatunkowe w biologii komórek C (gryzonie są bardziej wrażliwe), krótki czas trwania badań w stosunku do ekspozycji w ciągu życia człowieka oraz wysokie dawki stosowane w porównaniu z ekspozycjami klinicznymi. Teoria oparta na wynikach dotyczących komórek C u gryzoni sugeruje możliwą, lecz nieudowodnioną istotność dla długoterminowego ryzyka dotyczącego tarczycy u człowieka.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

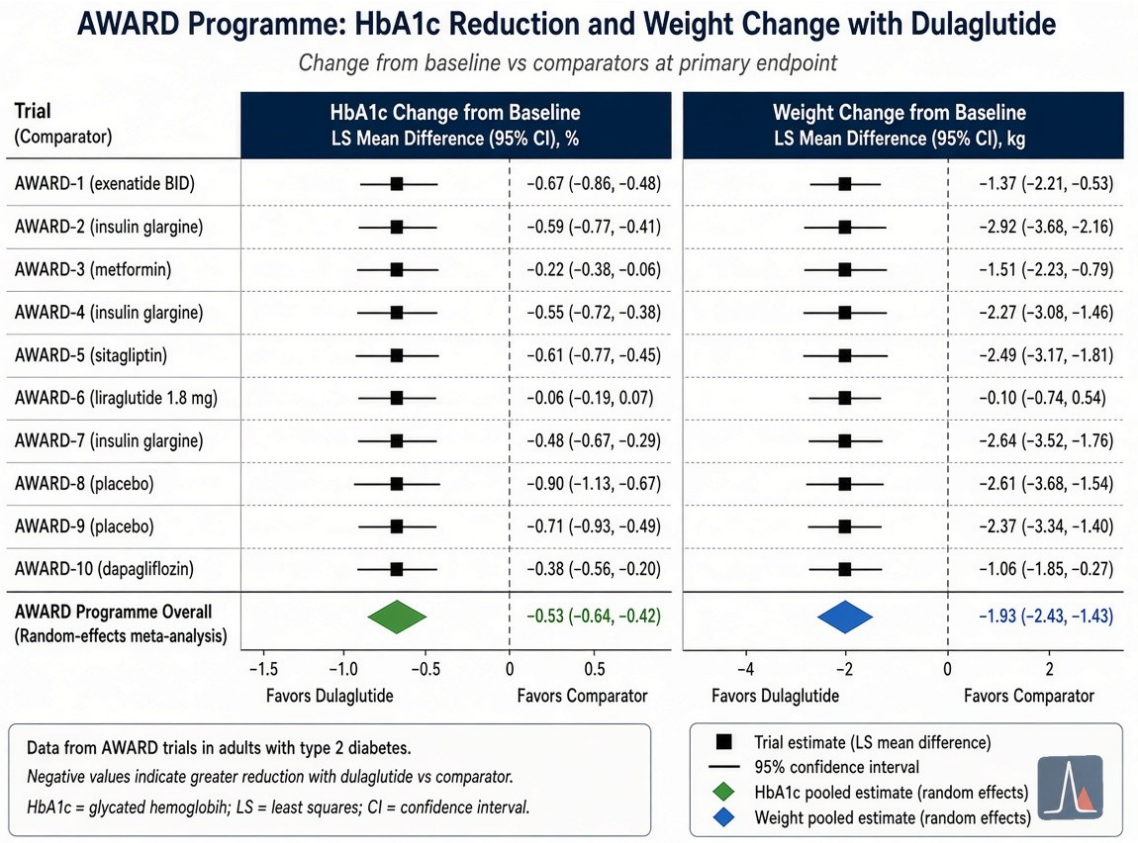


Wyniki badań rakotwórczości u gryzoni, które stanowią podstawę teoretycznych rozważań dotyczących tarczycy u człowieka.

Program AWARD: badania randomizowane dotyczące skuteczności glikemicznej

Seria badań AWARD fazy 3, randomizowanych i kontrolowanych, oceniała dulaglutide (0.75 mg i 1.5 mg raz w tygodniu) w monoterapii lub jako terapię dodaną w porównaniu z placebo, metformin, sitagliptin, exenatide podawanym dwa razy na dobę, insulin glargine oraz liraglutide u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Dulaglutide konsekwentnie powodował obniżenie HbA1c o 0.8–1.5 punktu procentowego, a większy odsetek pacjentów osiągał cele <7.0% niż w przypadku większości aktywnych komparatorów (z wyjątkiem liraglutide, wobec którego wykazano brak niższości). Obserwowano umiarkowaną utratę masy ciała (1–3 kg) lub osłabienie przyrostu masy ciała, przy niskim odsetku udokumentowanej objawowej hipoglikemii, gdy nie łączono leczenia z insuliną ani pochodnymi sulfonylomocznika. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, na ogół łagodnymi do umiarkowanych i przemijającymi. Jedna metaanaliza 21 randomizowanych badań kontrolowanych (n=20,367) potwierdziła silniejsze obniżenie HbA1c (–0.55% dla 1.5 mg) oraz niższe ryzyko hipoglikemii względem grup kontrolnych, przy wyższej ogólnej częstości zdarzeń niepożądanych wynikającej z objawów żołądkowo-jelitowych. Ograniczenia obejmują stosunkowo krótki czas trwania (26–52 tygodnie w większości badań), niedostateczną reprezentację niektórych grup etnicznych oraz sponsorowanie przez przemysł.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

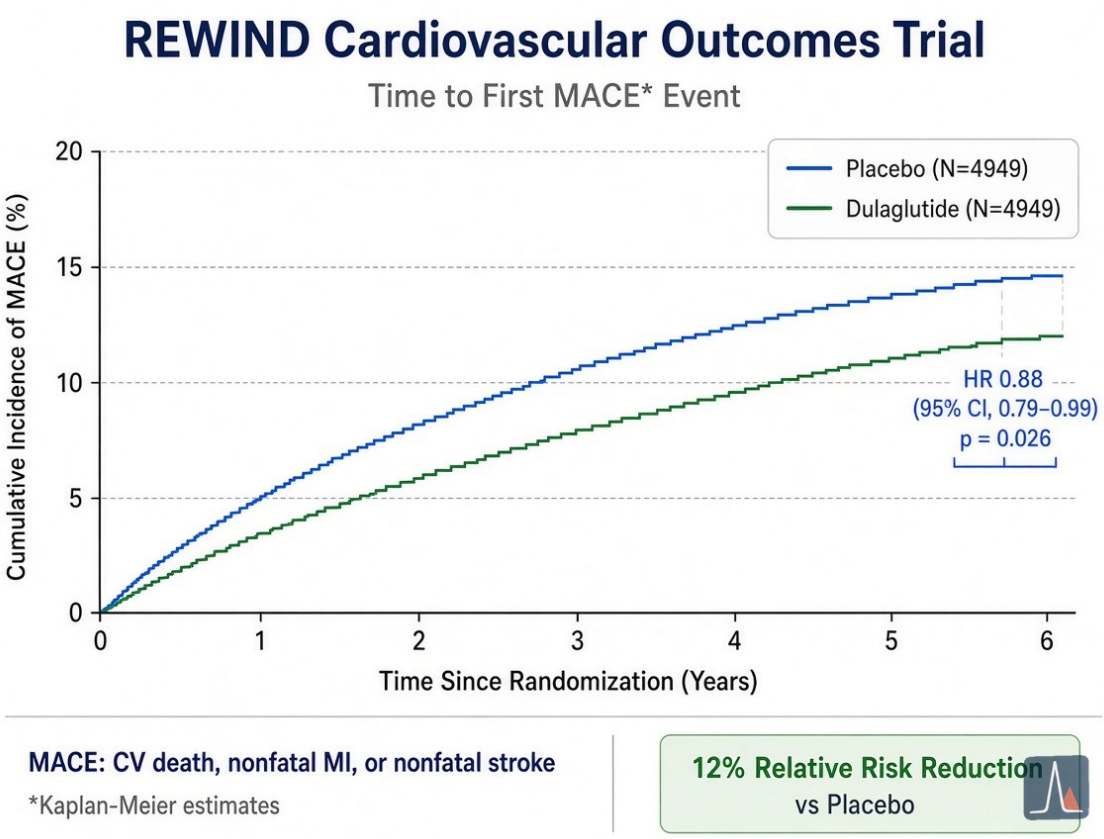


Wyniki glikemiczne i dotyczące masy ciała z kluczowych badań randomizowanych.

Badanie wyników sercowo-naczyniowych REWIND oraz szersze wyniki

Badanie REWIND (n=9,901, mediana obserwacji 5.4 roku) było badaniem z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej (tylko 31% miało wcześniejszą CVD). Dulaglutide 1.5 mg podawany raz w tygodniu zmniejszył częstość pierwotnego punktu końcowego 3-point MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) z 13.4% do 12.0% (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; p=0.026), głównie dzięki redukcji udaru niedokrwiennego (HR 0.76). Analizy eksploracyjne sugerowały korzyści nerkowe (złożony punkt końcowy nerkowy HR 0.85) oraz możliwe efekty poznawcze, choć umieralność całkowita nie różniła się istotnie. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły u 47.4% w ramieniu dulaglutide wobec 34.1% w grupie placebo. Późniejsze analizy post-hoc i zbiorcze potwierdziły spójne efekty w przekroju wieku, wyjściowego ryzyka i terapii towarzyszących. Ograniczenia obejmują populację o stosunkowo niskim ryzyku, luki w danych z przedłużenia otwartego oraz potencjalne obciążenie wykrywalności łagodniejszych zdarzeń. Najnowsze badania kohortowe z lat 2025–2026 wykazały porównywalną ochronę sercowo-nerkową względem semaglutide i liraglutide w rzeczywistych populacjach z cukrzycą typu 2.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



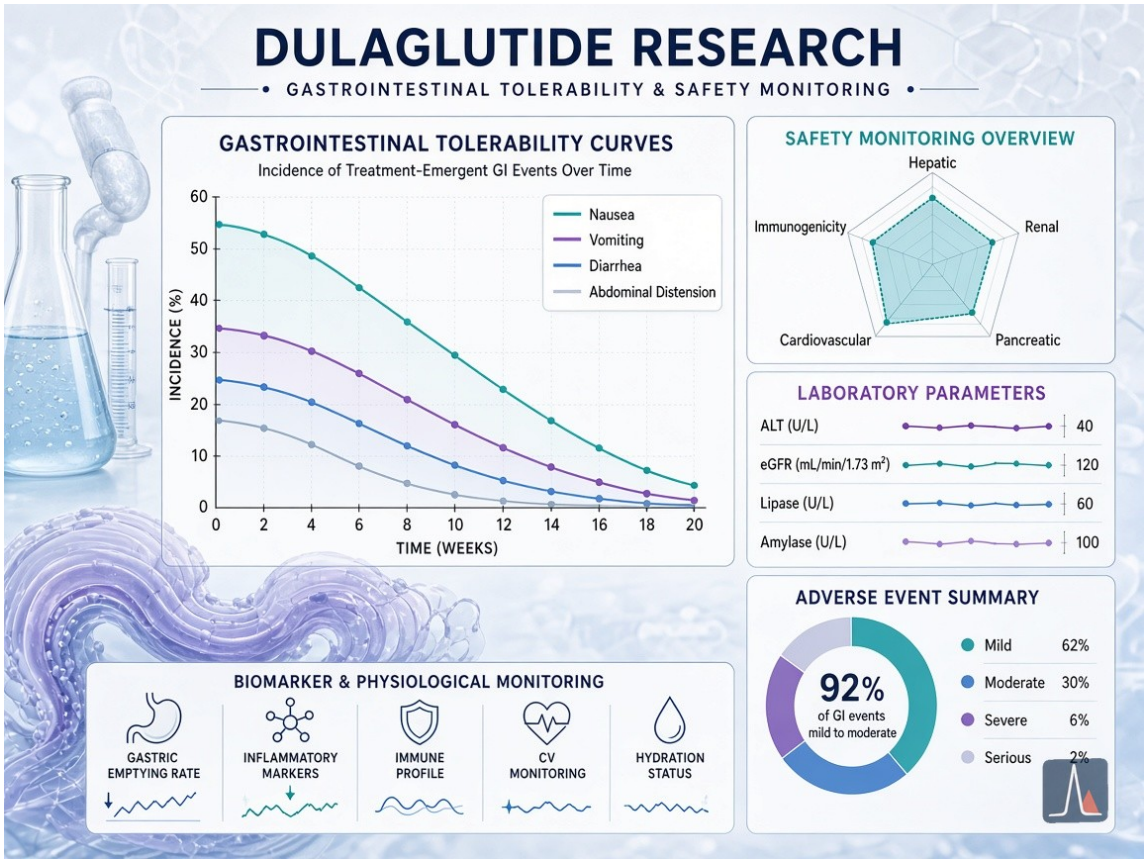
Dane dotyczące redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego z badania REWIND.

Profil bezpieczeństwa, tolerancja i syntezy danych

Zbiorcze analizy z programu AWARD i badania REWIND wykazały, że zdarzenia żołądkowo-jelitowe stanowiły dominujący problem tolerancji; najczęściej występowały nudności (12–21%), biegunka (13%) i wymioty (7–8%). Zdarzenia były zależne od dawki, osiągały szczyt we wczesnym okresie i prowadziły do przerwania udziału u ~1–6% uczestników. Częstość hipoglikemii była niska w monoterapii, lecz wzrastała w skojarzeniu z sekretagogami insuliny. Zapadalność na ostre zapalenie trzustki była niska (około 0,85 na 1 000 pacjentolat) i w danych poddanych adjudicacji porównywalna lub niższa niż w grupach porównawczych, choć zaleca się monitorowanie w całej klasie. Zdarzenia dotyczące pęcherzyka żółciowego oraz powikłania retinopatii cukrzycowej wykazywały w niektórych badaniach niewielkie wzrosty liczbowe, często powiązane z szybkim wyrównaniem glikemii. Ryzyko nowotworu z komórek C tarczycy pozostaje zastrzeżeniem teoretycznym, ekstrapolowanym z danych uzyskanych u gryzoni; duże badania z udziałem ludzi oraz metaanalizy nie wykazały wyraźnego wzrostu częstości raka rdzeniastego tarczycy. Dane z praktyki rzeczywistej do 2026 r. potwierdzają zbliżony profil bezpieczeństwa żołądkowo-jelitowego w klasie GLP-1RA, lecz wyższe wskaźniki poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych niż w przypadku inhibitorów SGLT2. Przeglądy systematyczne i metaanalizy potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do wyników glikemicznych i sercowo-naczyniowych, jednocześnie podkreślając potrzebę zindywidualizowanego omówienia tolerancji żołądkowo-jelitowej oraz przeciwwskazań. Powtarzające się ograniczenia w piśmiennictwie obejmują finansowanie badań rejestracyjnych przez przemysł, krótki okres obserwacji względem czasu trwania choroby przewlekłej,

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

niedostateczne raportowanie wyników zerowych lub niekorzystnych w niektórych zbiorach danych obserwacyjnych oraz trudności w odróżnieniu działań leku od powikłań cukrzycy stanowiących tło. Trwający nadzór oraz badania porównawcze skuteczności nadal doprecyzowują pozycjonowanie względem podwójnych agonistów GIP/GLP-1.



Przegląd kluczowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa oraz przemijających działań żołądkowo-jelitowych.

Źródła

• 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.
• Dodatkowe przeglądy uzupełniające oraz prace dotyczące charakterystyki przedklinicznej z PubMed i Europe PMC (2008–2026).

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Badacze laboratoryjni powinni interpretować te ustalenia w kontekście kontrolowanych układów doświadczalnych i unikać ekstrapolacji na terapeutyczne zastosowanie u ludzi. Wszystkie materiały Rierink Compounds są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani u zwierząt. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.