Opublikowane raporty dotyczące Semaglutide

28 października 2026

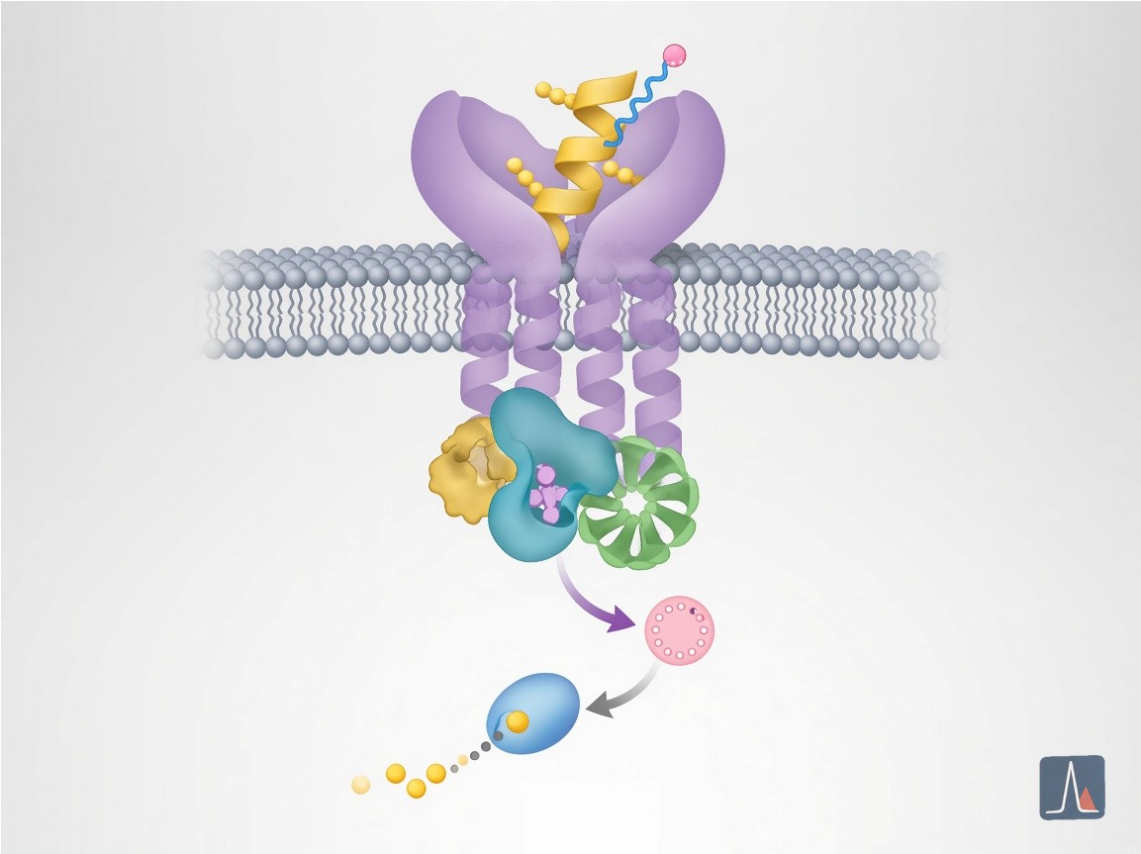
Opublikowane raporty charakteryzują semaglutide jako długo działającego agonistę receptora GLP-1, a obszerne dane z randomizowanych badań wskazują na redukcję masy ciała o 10–15%, poprawę glikemii oraz korzyści sercowo-naczyniowe u dorosłych z otyłością lub cukrzycą typu 2 diab

Opublikowane raporty charakteryzują semaglutide jako długo działającego acylowanego agonistę receptora GLP-1 (GLP-1RA), skonstruowanego z podstawieniem kwasu aminoizomasłowego (Aib) w pozycji 8 w celu oporności na DPP-4, argininą w pozycji 34 oraz acylacją przy Lys26 diacidem C18 za pośrednictwem łącznika γ-glutamyl-2×(2-aminoethoxy)ethoxyacetyl w celu wysokopowinowactwowego wiązania albuminy i okresu półtrwania wynoszącego około 1 tygodnia. Obszerna literatura z fundamentalnych badań mechanistycznych, modeli przedklinicznych, a w szczególności z wielkoskalowych programów randomizowanych badań klinicznych (SUSTAIN w cukrzycy typu 2 [T2D], PIONEER dla postaci doustnej, STEP w otyłości, SELECT dla wyników sercowo-naczyniowych u osób bez cukrzycy oraz FLOW dla wyników nerkowych) dokumentuje klinicznie istotne obniżenie HbA1c, masy ciała (zwykle 10–17% przy 2.4 mg raz w tygodniu podskórnie w badaniach dotyczących otyłości, wyższe przy schematach 7.2 mg), obwodu talii, ciśnienia tętniczego, lipidów oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), a także poprawę objawów niewydolności serca, czynności nerek i histologii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z metabolizmem (MASH). Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcie) stanowią przeważające ograniczenie tolerancji i główną przyczynę przerwania stosowania. Przeglądy systematyczne i metaanalizy do 2026 r. potwierdzają dowody o wysokiej pewności dotyczące utraty masy ciała w trakcie leczenia oraz korzyści kardiometabolicznych w populacjach wskazanych, odnotowują jednak sponsoring branżowy badań rejestracyjnych, zmienny wpływ na masę beztłuszczową, istotny odzysk masy ciała po przerwaniu stosowania oraz potrzebę dłuższych danych z praktyki rzeczywistej. Zapisy te dotyczą wyłącznie zatwierdzonych formulacji farmaceutycznych (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) badanych pod nadzorem medycznym i nie stanowią podstawy ani nie popierają stosowania materiału klasy badawczej z katalogu. Przytoczenie danych z badań na ludziach w niniejszym opracowaniu nie stanowi wskazówki do podawania materiału badawczego ludziom ani zwierzętom.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Semaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, masa monoizotopowa ≈ 4113.6 Da) jest 31-aminokwasowym syntetycznym analogiem ludzkiego GLP-1(7–37). W katalogu Rierink jest dostarczany wyłącznie do badań laboratoryjnych. Jest chemicznie odmienny od natywnego GLP-1 przez podstawienie Aib^{8}, które blokuje rozszczepienie przez DPP-4, oraz łańcuch lipidowy, który wydłuża krążenie poprzez odwracalne wiązanie albuminy. Powiązane pozycje katalogowe obejmują liraglutide, dulaglutide, tirzepatide oraz mieszaniny cagrilintide + semaglutide. Wszelkie zindeksowane dowody kliniczne odnoszą się do wytwarzanych zgodnie z GMP, zatwierdzonych przez organ regulacyjny postaci dawkowania; żadne recenzowane badania nie charakteryzują doraźnie sporządzanych fiolek badawczych do podawania ludziom ani zwierzętom.

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.



Schemat in vitro interakcji semaglutide z receptorem GLP-1 oraz dalszą sygnalizacją cAMP.

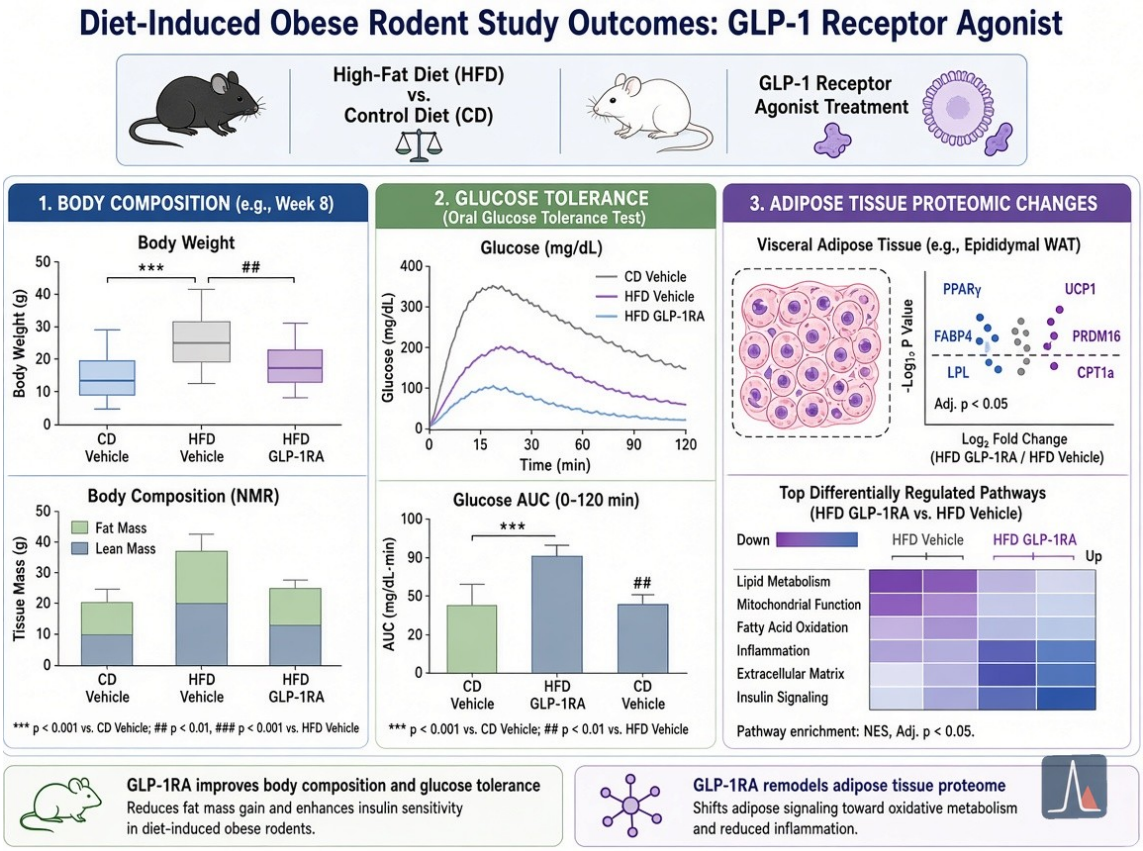
Fundamentalne odkrycie, farmakologia receptora oraz mechanistyczne badania in vitro (artykuły in_vitro i metodyczne, lata 1980–2020)

GLP-1 zidentyfikowano w latach 80. XX wieku jako hormon inkretynowy, który w sposób zależny od glukozy stymuluje wydzielanie insuliny i hamuje glukagon. Prace nad racjonalnym projektowaniem, zwieńczone publikacją Lau et al. z 2015 r. w Journal of Medicinal Chemistry, obejmowały przesiewową ocenę długości łańcucha kwasu tłuszczowego, miejsca przyłączenia oraz chemii linkera w celu optymalizacji powinowactwa do albuminy przy zachowaniu potencji wobec GLP-1R. Semaglutide wykazuje subnanomolowe powinowactwo do ludzkiego GLP-1R, silną akumulację cAMP sprzężoną z Gs oraz dalszą sygnalizację PKA/CREB w rekombinowanych układach komórkowych i izolowanych wysepkach. Struktury cryo-EM i krystaliczne (np. PDB 4ZGM oraz późniejsze kompleksy) ilustrują, w jaki sposób N-końcowa helisa wchodzi do transbłonowej kieszeni ortosterycznej, podczas gdy region C-końcowy oddziałuje z domeną zewnątrzkomórkową; elastyczny łańcuch lipidowy zwiększa stabilność bez zaburzania aktywacji receptora. Badania in vitro wykazują ponadto hamowanie uwalniania glukagonu z komórek alfa, spowolnienie motoryki żołądka w preparatach organ bath oraz bezpośrednie efekty w hodowlach neuronalnych z area postrema i nucleus tractus solitarius. Najnowsze prace mechanistyczne z 2026 r. wyodrębniają zarówno szlaki Gs/cAMP, jak i Gq/wapń w neuronach GLP1R tyłomózgowia jako kluczowe dla hamowania apetytu.

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.

Przedkliniczne modele zwierzęce dysfunkcji metabolicznej, regulacji apetytu i ochrony narządów (prace na zwierzętach, lata 2010–2026)

Myszy i szczury z otyłością indukowaną dietą (DIO), myszy z cukrzycą db/db oraz modele naczelnych innych niż człowiek konsekwentnie wykazują zależne od dawki zmniejszenie spożycia pokarmu, mediowane przez neurony eksprymujące GLP1R w area postrema i nucleus tractus solitarius, prowadzące do utraty 15–30% masy ciała (głównie masy tłuszczowej), obniżenia glukozy na czczo, poprawy tolerancji glukozy oraz zmniejszenia stłuszczenia wątroby. Analizy proteomiczne najądrzowej białej tkanki tłuszczowej ujawniają obniżenie poziomu białek lipogennych (CD36, FABP5, ACSL, PLIN2, LPL) oraz modulację szlaków wychwytu lipidów, magazynowania i lipolizy. Ochronę sercowo-nerkową opisano w modelach niedokrwienia-reperfuzji, jednostronnej nefrektomii i nefropatii cukrzycowej, ze zmniejszeniem stanu zapalnego, włóknienia i albuminurii. Badanie z 2026 r. opublikowane w Nature Metabolism, z wykorzystaniem fotometrii światłowodowej i warunkowych nokautów, wykazało, że sygnalizacja cAMP w neuronach AP^Glp1r jest zarówno konieczna, jak i wystarczająca do utraty masy ciała indukowanej przez semaglutide; zaburzenie Gs lub hamowanie PDE4 modulowało wielkość efektu. W badaniach na gryzoniach stwierdzono również hiperplazję komórek C tarczycy przy wysokich ekspozycjach, co skłoniło do monitorowania klinicznego, choć przełożenie na ludzi pozostaje niepewne. Modele te zapewniają mechanistyczną wiarygodność sygnałów dotyczących utraty masy ciała i ochrony narządów u ludzi, lecz nie pozwalają przewidywać dawkowania ani bezpieczeństwa u ludzi.



Schematyczne przedstawienie wyników przedklinicznych modeli zwierzęcych dotyczących utraty

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.

masy ciała i parametrów metabolicznych.

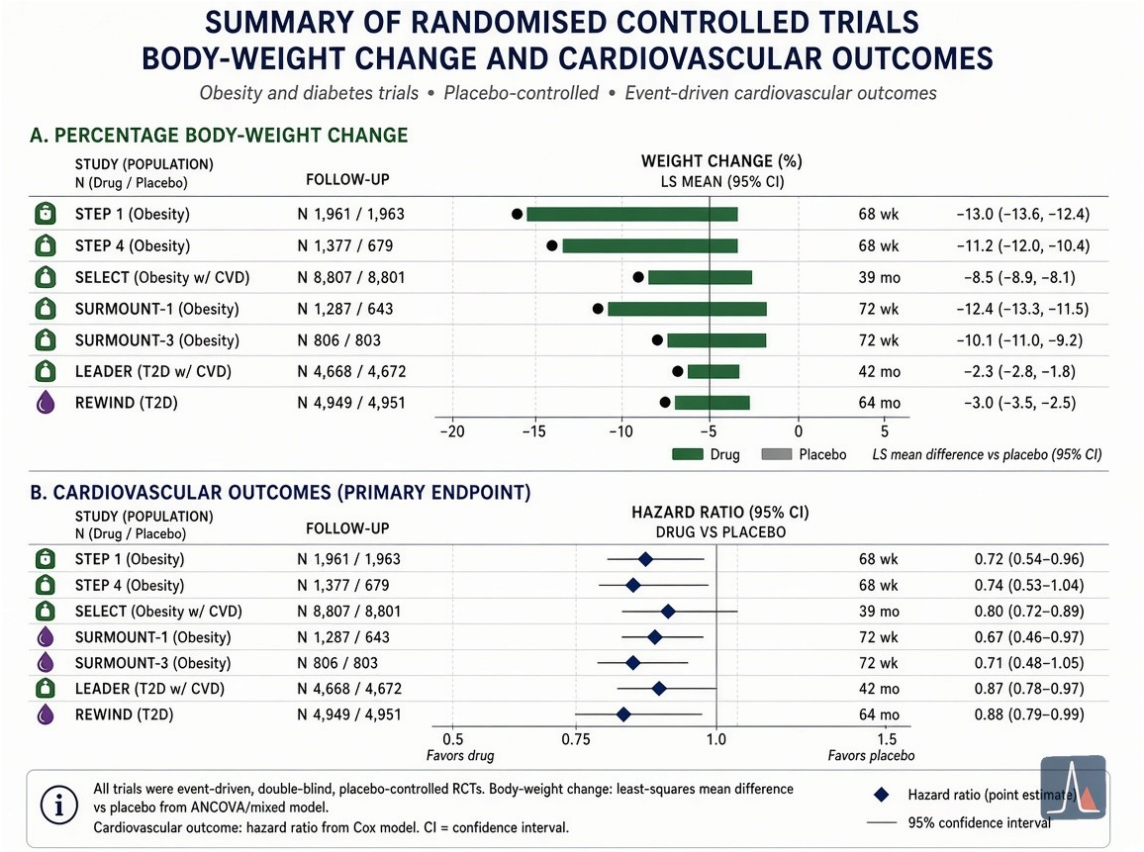
Kluczowe randomizowane badania w cukrzycy typu 2 (programy SUSTAIN i PIONEER, prace kliniczne, 2016–2022)

Seria SUSTAIN (dziesięć badań fazy 3, >9,000 uczestników) oraz równoległy program doustnego semaglutide PIONEER wykazały silniejsze obniżenie HbA1c (szacowana różnica leczenia –1.0 do –1.8 punktu procentowego względem placebo, sitagliptin, liraglutide, dulaglutide lub insuliny bazowej) oraz utratę masy ciała skorygowaną względem placebo o 3–6 kg przy dawkach 0.5–1.0 mg podskórnie raz w tygodniu lub 7–14 mg doustnie. SUSTAIN 6 (n=3,297, T2D wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i wykazało 26% względną redukcję 3-punktowego MACE (HR 0.74; 95% CI 0.58–0.95), wynikającą głównie z mniejszej liczby udarów niezakończonych zgonem. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe wystąpiły u 30–50% podczas eskalacji dawki, lecz były przeważnie łagodne do umiarkowanych i przemijające. Badania te ugruntowały semaglutide jako skuteczny środek obniżający glikemię i redukujący masę ciała w T2D, potwierdzając jednocześnie bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe. 1 2

Zakrojone na szeroką skalę randomizowane badania dotyczące otyłości oraz wyników sercowo-naczyniowych i nerkowych (programy STEP, SELECT, FLOW, prace kliniczne, 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

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.



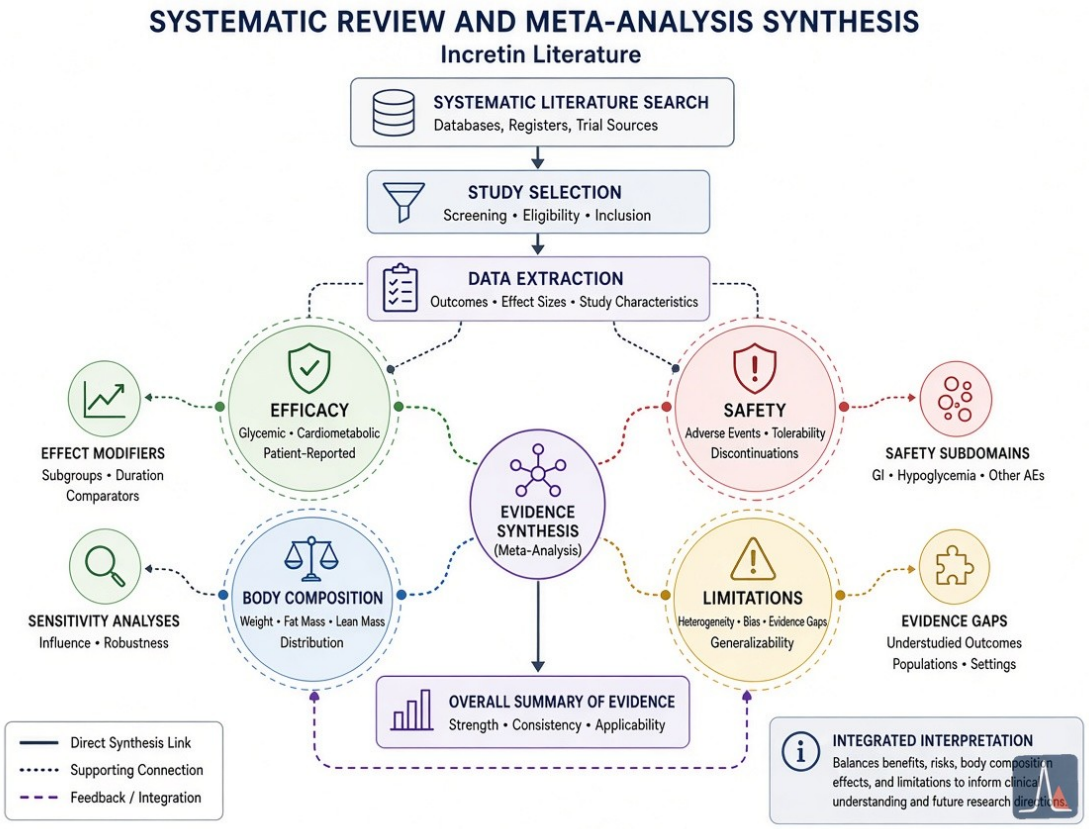
Ilustracyjne podsumowanie ustaleń dotyczących redukcji masy ciała oraz układu sercowo-naczyniowego z programów badań STEP i SELECT.

Profil bezpieczeństwa, skład ciała, efekty po przerwaniu stosowania oraz szersze raporty kliniczne (zbiorcze analizy bezpieczeństwa, badania obserwacyjne i eksploracyjne RCT, 2018–2026)

W poszczególnych programach dominującymi zdarzeniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zależne od dawki w okresie eskalacji. Zaburzenia związane z pęcherzykiem żółciowym oraz łagodne wzrosty enzymów trzustkowych występują częściej niż w przypadku placebo, jednak duże metaanalizy do 2026 r. nie potwierdziły zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki ani raka trzustki (OR 0.25 for pancreatic cancer, 95% CI 0.03–2.24; OR 2.04 for thyroid cancer, 95% CI 0.33–12.61). Wyniki dotyczące komórek C tarczycy u gryzoni doprowadziły do ostrzeżenia w ramce, którego znaczenie dla człowieka uznaje się za niskie. Rejestry danych rzeczywistych i kohorty obserwacyjne potwierdzają redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, lecz wskazują na niższe przestrzeganie stosowania i wyższy odsetek przerwania niż w badaniach. Badania po przerwaniu stosowania wykazują, że około 50–67% utraconej masy ciała zostaje odzyskane w ciągu 6–12 miesięcy. Raporty eksploracyjne obejmują histologiczne ustąpienie MASH, poprawę objawów w HFpEF oraz potencjalne sygnały w zakresie przyrostu masy ciała wywołanego lekami przeciwpsychotycznymi i redukcji głodu; wymagają one badań potwierdzających. Metaanaliza z 2026 r. dotycząca pacjentów ze schizofrenią przyjmujących leki przeciwpsychotyczne wykazała, że semaglutide spowodował największą redukcję masy ciała

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.

spośród badanych GLP-1RAs. 6 7

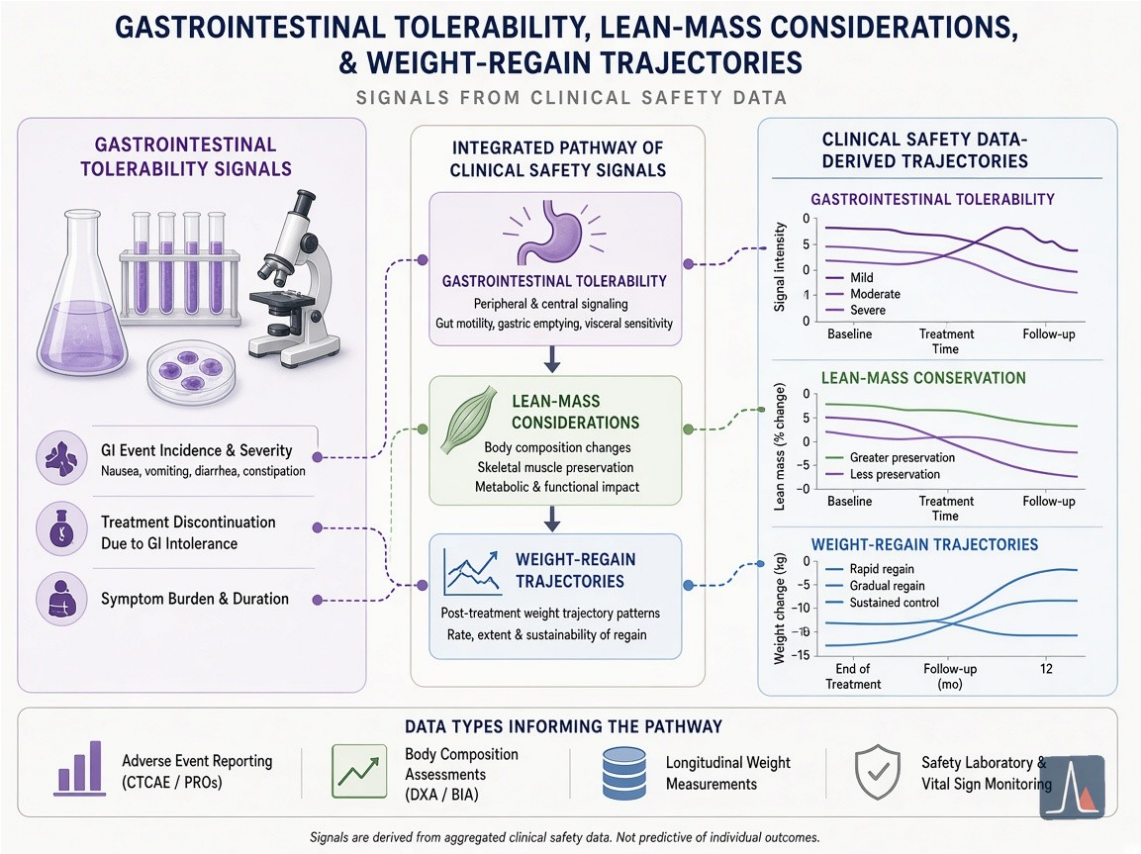


Koncepcyjny przegląd ustaleń przeglądu systematycznego i metaanalizy dotyczących semaglutide.

Przeglądy systematyczne, metaanalizy, syntezy dowodów i kontekst regulacyjny (artykuły przeglądowe i metaanalizy, 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

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.



Schemat powtarzających się tematów dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i ograniczeń po leczeniu.

Kontekst dowodów i powtarzające się ograniczenia

Opublikowana literatura dotycząca semaglutide należy do najbardziej solidnych w odniesieniu do jakiejkolwiek terapii opartej na inkretynach; opiera się na dużych, długotrwałych, sterowanych zdarzeniami randomizowanych badaniach kontrolowanych, które przeniosły dziedzinę od punktów końcowych zastępczych do twardych wyników klinicznych, w tym MACE, złożonych punktów końcowych nerkowych oraz objawów niewydolności serca. Przedkliniczne badania mapowania neuronalnego i sygnalizacji dostarczają spójnego wsparcia mechanistycznego dla ośrodkowego tłumienia apetytu i obwodowych efektów metabolicznych. Niemniej jednak do powtarzających się ograniczeń należą: przeważające sponsorowanie przez producenta zatwierdzonych formulacji, niedostateczna reprezentacja niektórych grup etnicznych i warstw społeczno-ekonomicznych, wysoki odsetek przerywania leczenia z powodu działań ze strony przewodu pokarmowego (5–16% w badaniach, wyższy w praktyce), pytania dotyczące znaczenia czynnościowego skromnych redukcji masy beztłuszczowej obserwowanych w DXA (bardzo niska pewność w metaanalizach z 2026 r.), szybki i znaczny powrót masy ciała po zaprzestaniu, bariery kosztowe i związane z przestrzeganiem zaleceń w warunkach rzeczywistych oraz brak długoterminowych (>5 lat) danych spoza przemysłu w szerokich populacjach. Żadne opublikowane doniesienia nie potwierdzają tożsamości chemicznej, stabilności ani aktywności biologicznej semaglutide klasy badawczej dostarczanego do eksperymentów laboratoryjnych, gdy jest stosowany poza kontrolowaną produkcją farmaceutyczną i warunkami badań klinicznych. Trwające badania z lat 2026–2027 nadal

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.

doprecyzowują jego rolę we wskazaniach dodatkowych, takich jak choroby neurodegeneracyjne, uzależnienia oraz schematy skojarzone z substancjami takimi jak cagrilintide lub retatrutide. Wszystkie wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka w literaturze odnoszą się wyłącznie do zatwierdzonych produktów farmaceutycznych stosowanych pod nadzorem medycznym.

Źródła

• 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
• Dodatkowe metaanalizy z lat 2025–2026 dotyczące wyników sercowo-naczyniowych doustnego semaglutide, składu ciała oraz populacji ze schizofrenią (różne czasopisma).

Wszystkie 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.