



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Corso di Laurea in Farmacia

TESI DI LAUREA

Utilizzi terapeutici degli agonisti del recettore GLP-1

Laureanda: Hristova Giulia Milenova

Relatore: Andrea Spallarossa

Sommario

Abstract	2
1. INTRODUZIONE	3
1.1 Sistema delle incretine	3
1.2 Potenziale farmacologico di GIP e GLP-1	4
2. Agonisti GLP-1	5
2.1 Derivati di exendin-4	5
2.2 Derivati di GLP-1	6
2.3 Agonisti duali del recettore GIP/GLP-1	9
3. APPLICAZIONI CLINICHE DI GLP1-RA E TIRZEPATIDE	11
3.1 GLP-1RA nel trattamento di T2DM	12
3.2 GLP-1RA nel trattamento dell'obesità	14
3.2.1 Effetti avversi di GLP-1RA nella pratica clinica	15
3.2.1.1 Disturbi gastrointestinali.....	15
3.2.1.2 Gastroparesi e ostruzione intestinale.....	16
3.2.1.3 Disturbi alla cistifellea e ai dotti biliari	16
3.2.1.4 Pancreatite e cancro al pancreas	17
3.2.1.5 Cancro alla tiroide e altri disturbi.....	18
3.2.1.6 Depressione e suicidio.....	18
3.2.1.7 Disturbi oculari	18
3.3 GLP-1RA nel trattamento delle malattie cardiovascolari	19
3.4 GLP-1RA nel trattamento di malattie neurodegenerative	20
3.4.1 Effetti sul morbo di Alzheimer	21
3.4.2 Effetti sul morbo di Parkinson	22
3.5 GLP-1RA NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE SUL METABOLISMO ENDOCRINO	24
3.5.1 EFFETTI SULLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO	25
3.5.2 EFFETTI SULLA STEATOSI NON ALCOLICA.....	26
3.6 GLP-1RA NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE TUMORALI	27
4. Conclusioni e prospettive future	29
Referenze.....	31

Abstract

Il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) è un'incretina coinvolta nella regolazione dell'omeostasi glicemica attraverso la stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente, l'inibizione del rilascio di glucagone e il rallentamento dello svuotamento gastrico. Negli ultimi anni, lo sviluppo di agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1RA) ha profondamente modificato l'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 e all'obesità, grazie alla loro elevata efficacia metabolica e ai benefici cardiovascolari documentati. Questa tesi analizza il ruolo fisiologico del sistema delle incretine e descrive l'evoluzione dei principali agonisti del recettore GLP-1, con particolare attenzione alle applicazioni cliniche nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, dell'obesità e della prevenzione del rischio cardiovascolare, nonché alle prospettive terapeutiche in ambiti quali le malattie neurodegenerative, epatiche e oncologiche. Infine, vengono discussi i principali effetti indesiderati e le problematiche di sicurezza emerse nella pratica clinica, fornendo una panoramica aggiornata sul potenziale terapeutico di questa classe di farmaci e sulle future prospettive di sviluppo.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone that plays a central role in glucose homeostasis by stimulating glucose-dependent insulin secretion, suppressing glucagon release, and delaying gastric emptying. Over the past decade, the development of GLP-1 receptor agonists has a deep impact on the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, owing to their remarkable metabolic efficacy and well-established cardiovascular benefits. This thesis reviews the physiological role of the incretin system and describes the development of the main GLP-1 receptor agonists. The therapeutic applications of these drugs in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular risk reduction are comprehensively discussed, together with their emerging potential in neurological, hepatic, and oncological disorders. Finally, the safety profile of GLP-1 receptor agonists is critically examined by reviewing the most relevant adverse effects reported in clinical studies and real-world practice. Overall, this thesis provides an up-to-date overview of the therapeutic value of GLP-1-based therapies and discusses future perspectives for their clinical development and expanding therapeutic indications

1. INTRODUZIONE

1.1 Sistema delle incretine

Il peptide inibitorio gastrico (GIP) e il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) sono due ormoni peptidici prodotti nel tratto gastrointestinale, noti come incretine. GIP è stata la prima incretina ad essere stata isolata e identificata dall'intestino tenue suino con attività inibitoria sulla secrezione di acido gastrico [Brown et al., 1975]. Nell'uomo GIP è secreta dalle cellule enteroendocrine K presenti a livello del duodeno e del digiuno a seguito della stimolazione da parte di grassi e carboidrati [Creutzfeldt et al., 1978; Buchan et al., 1978]. GIP è un peptide altamente conservato tra le specie di mammiferi e la sua forma attiva (un peptide di 42 amminoacidi definito GIP(1-42)) origina da un precursore di 153 amminoacidi [Fujita et al., 2010]. GLP-1 è stato identificato nel 1983 [Bell et al., 1983] e, nell'uomo, è secreto dalle cellule intestinali localizzate prevalentemente a livello dell'ileo e del colon. GLP-1 esiste in due forme attive, GLP-1(7-36) ammide e GLP-1 (7-37), con la proporzione di GLP-1 (7-36) ammide più abbondante dopo un pasto [Grieco et al., 2019; Gao et al., 2015].

GIP e GLP-1 orchestrano una regolazione ormonale cruciale nota come effetto incretinico, un concetto proposto per la prima volta da Creutzfeldt negli anni '70 [Creutzfeldt, 1973; Creutzfeldt, 1973] dopo aver osservato che la secrezione di insulina era da due a tre volte più alta dopo l'assunzione di glucosio orale rispetto a quella riscontrata dopo una somministrazione di glucosio per via endovenosa isocalorica. [Elrick et al., 1964; Perley et al., 1967; McIntyre et al., 1964].

Si stima che l'effetto incretinico rappresenti circa il 50-70% delle risposte insuliniche postprandiali in individui sani e può essere sostanzialmente ridotto al 20%-30% negli individui con diabete di tipo 2 (T2DM) [Baggio e Drucker, 2007; Holst et al., 2011], un disturbo complesso derivante da una compensazione inadeguata della secrezione di insulina da parte del pancreas per contrastare la resistenza all'insulina periferica.

Subito dopo l'assunzione di cibo le incretine vengono rilasciate nella circolazione sanguigna e vanno a legarsi a livello di specifici recettori. In particolare, i recettori per GIP (GIPR) sono principalmente localizzati a livello del pancreas, del cervello e del tessuto adiposo mentre i recettori per GLP1 (GLP-1R) sono espressi nel pancreas nel cervello e a livelli dell'intestino [Tan et al., 2022].

Sia GIPR (455 amminoacidi) sia GLP-1R (463 amminoacidi) sono recettori a sette domini transmembrana accoppiati a proteine G (GPCR). Le incretine interagiscono con

i corrispondenti recettori a livello della porzione extra cellulare con valori di EC_{50} a livelli picomolari ($EC_{50}(\text{GIP}) = 20 \text{ pM}$; $EC_{50}(\text{GLP-1}) = 28 \text{ pM}$) senza mostrare attivazione crociata [Finan et al., 2013].

A livello pancreatico, l'interazione di GLP-1 e GLP-1R determina l'attivazione di adenilato ciclasi (AC) con conseguente aumento della concentrazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e attivazione della proteina chinasi A (PKA) e del fattore di scambio di nucleotidi guanina Rap 4 (RAPGEF4, noto anche come EPAC2) [Hansen et al., 1999]. PKA attivato può chiudere il canale K^+ ATP-dipendente e influire sull'ingresso di Ca^{2+} attraverso il canale del calcio voltaggio-dipendente [Meier et al., 2004]. Inoltre, PKA può anche promuovere il rilascio di Ca^{2+} attivando l'inositolo trifosfato (IP3). L'attivazione di EPAC2 determina anch'essa il rilascio di Ca^{2+} attraverso l'attivazione della proteina Ras 1 e della fosfolipasi C [Elliott et al., 1993]. L'incremento della concentrazione di Ca^{2+} intracellulare promuove il rilascio di insulina nel sangue attraverso un processo esocitotico.

1.2 Potenziale farmacologico di GIP e GLP-1

Nonostante GIP sia stata la prima incretina identificata, esso è stato inizialmente scartato come approccio terapeutico valido per T2DM. Tale indirizzo ha trovato le sue basi considerando che l'effetto incretinico del GIP era gravemente compromesso in pazienti T2DM a causa di una downregulation dell'espressione di GIPR a livello delle cellule β pancreatiche [Holst et al., 1997; Kubota et al., 1996].

Al contrario, le potenzialità terapeutiche di GLP-1 nel trattamento di T2DM sono emerse immediatamente anche grazie allo studio condotto da Zander e collaboratori in cui è stato dimostrato che la somministrazione continua di GLP-1 tramite una pompa sottocutanea in pazienti T2DM ha ridotto significativamente la glicemia, ha migliorato l'emoglobina glicata e ha potenziato la sensibilità all'insulina e la funzione delle cellule β rispetto al placebo, senza effetti collaterali significativi [Zander et al., 2002].

Tuttavia, l'emivita di GLP-1 è molto breve (1-2 minuti) [Bell et al., 1983] a causa di due principali fattori: (1) dopo il suo riconoscimento da parte della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), GLP-1 viene scisso nell'ammide GLP-1(9-36) che ha bassa affinità per GLP-1R; (2) elevata clearance renale.

2. Agonisti GLP-1

Con l'intento di identificare molecole dotate di un migliore profilo farmacocinetico, si sono sviluppate una varietà di agonisti di GLP-1R (i.e. GLP-1RA) capaci di attivare questo recettore e dotati di una emivita più prolungata che ne consentisse la somministrazione. I GLP-1RA ad oggi individuati possono essere strutturalmente classificati in derivati polipeptidici e non polipeptidici [Meier, 2012]. Sulla base delle somiglianze nella loro sequenza di aminoacidi, gli agonisti peptidici sono principalmente divisi in derivati di exendina-4 e derivati di GLP-1 .

2.1 Derivati di exendin-4

Exendin-4 (EXE4; figura 1) è un peptide di 39 aminoacidi omologo a GLP-1 umano (omologia di sequenza pari al 53%) che è stato originariamente isolato dal veleno di lucertola *Heloderma suspectum* [Eng et al., 1992]. Sebbene 16 dei 30 aminoacidi siano identici a GLP-1 umana [Holst et al., 2011; Sarson et al., 1984] EXE4 non ne è l'omologo della lucertola. Infatti, *Heloderma suspectum* produce essa stessa GLP-1 che condivide un'identità di sequenza dell'83% rispetto al GLP-1 umano [Chen e Drucker, 1997]. Le proprietà biologiche condivise da EXE4 e GLP-1 umano probabilmente derivano dalle loro strutture primarie e secondarie; inoltre, EXE4 è naturalmente resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4, grazie alla presenza di un residuo di glicina in posizione 2, con conseguente emivita endovenosa di circa 30 minuti [Kolterman et al., 2005].

GLP-1 (7-36)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-----
EXE4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
Exenatide	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH ₂
Lixisenatide	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPP-SKKKKKK-NH ₂
	* * * * * * * * * * * * * * * *

Figura 1. Allineamento delle sequenze di GLP-1 umano, EXE4, exenatide e lixisenatide. I residui identici rispetto alla sequenza di GLP-1 sono indicati con un asterisco.

Nei saggi cellulari, EXE4 mostra una potenza simile a GLP-1 umano nel legare e attivare GLP-1R [Göke et al., 1993]. Tuttavia, nei modelli murini, EXE4 dimostra una potenza circa 5.500 volte maggiore nel migliorare il controllo del glucosio, evidenziata

dalla caduta percentuale del glucosio plasmatico a 1 ora [Young et al., 1999]. La scoperta casuale di EXE4 ha portato allo sviluppo di exenatide (figura 1) a rilascio immediato (exenatide IR, Byetta®), una versione sintetica di EXE4 recante un gruppo ammidico all'estremità C-terminale per migliorare la sua stabilità. Exenatide è diventato il primo GLP-1RA approvato da FDA nel 2005 per il trattamento di T2DM negli adulti. Nel 2012, FDA ha approvato una formulazione a lunga durata d'azione di exenatide (exenatide ER, Bydureon®) somministrabile per via iniettiva una volta alla settimana in adulti con T2DM. La formulazione di exenatide ER comprende l'incapsulamento di peptidi di exenatide all'interno di microsfele iniettabili di 0,06 mm di diametro fatte di poli-(D,L lattide-co-glicolide), un polimero medico biodegradabile che consente un rilascio controllato e graduale di farmaci per un periodo prolungato [DeYoung et al., 2011]. Mentre il polimero si idrolizza, rilascia costantemente i peptidi di exenatide incapsulati per una durata massima di 7 settimane. I prodotti di degradazione - acido lattico e acido glicolico - vengono successivamente eliminati dal corpo come anidride carbonica e acqua.

Lixisenatide (figura 1) è un derivato peptidico sintetico di 44 aminoacidi derivato dalla modifica di EXE4 e caratterizzato da una coda di sei residui di lisina all'estremità C-terminale. Gli studi di legame nelle cellule CHO-K1 che esprimono GLP-1R hanno dimostrato che lixisenatide è un GLP-1RA potente e selettivo, con un'affinità di legame a GLP-1R circa quattro volte maggiore di quella di GLP-1 [Thorkildsen et al., 2003]. Nonostante la sua emivita relativamente breve (2-4 ore), lixisenatide è raccomandata per la somministrazione una volta al giorno nel trattamento del T2DM. Tuttavia, a partire dal 2023, lixisenatide è disponibile, negli Stati Uniti, solo nella formulazione combinata di insulina glargine (iGlarLixi®).

2.2 Derivati di GLP-1

Con l'intento di ottenere GLP-1RA resistenti all'attività enzimatica DPP-4 e che mostrassero una lenta clearance renale, si sono apportate una serie di modifiche a GLP-1 che hanno portato ad ottenere agonisti recettoriali a lunga emivita e dotati di una stimolazione soprafiologica di GLP-1R.

In particolare, **albiglutide** e **dulaglutide** (figura 2) sono analoghi del GLP-1 con una sostituzione da alanina a glicina in posizione 8, rendendo i peptidi resistenti all'attività enzimatica DPP-4. Albiglutide (645 aa) è costituita da due molecole di GLP-1

ricombinanti [Holst et al., 2011; Sarson et al., 1984] legate in tandem all'albumina umana ricombinante [Bush MA et al., 2009], mentre in dulaglutide due porzioni GLP-1 simili sono legate al frammento Fc di un anticorpo monoclonale modificato (IgG4) tramite un linker peptidico ((Gly4Ser)3Ala) [Holst et al., 2011; Meier e Nauck, 2010; Kim et al., 2009]. Le grandi dimensioni molecolari di albiglutide e dulaglutide ne ritardano la clearance renale impartendo a questi GLP1-RA lunghi tempi di emivita (5-8 giorni) [Baggio et al., 2004; Madsbad, 2016]. In saggi in vitro, albiglutide è risultata meno efficace nell'attivare GLP-1R rispetto EXE4 [Baggio et al., 2004] mentre dulaglutide ha dimostrato effetti insulinotropici simili a GLP-1 [Glaesner et al., 2010]. Albiglutide e dulaglutide hanno ricevuto l'approvazione di FDA per il trattamento di T2DM nel 2014, con dulaglutide che ha un'indicazione aggiuntiva dal 2020 per ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) negli adulti con T2DM e malattia cardiovascolare accertata o molteplici fattori di rischio cardiovascolare.

	1	10	20	30
GLP-1 (7-36)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR			
Albiglutide	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-ALBUMINA			
Dulaglutide	HGEGTFTSDVSSYLEEGQAAKEFIAWLVKGGGGGGSGGGSGGGGS-IgG4			
Semaglutide	HUEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR			
Liraglutide	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG			

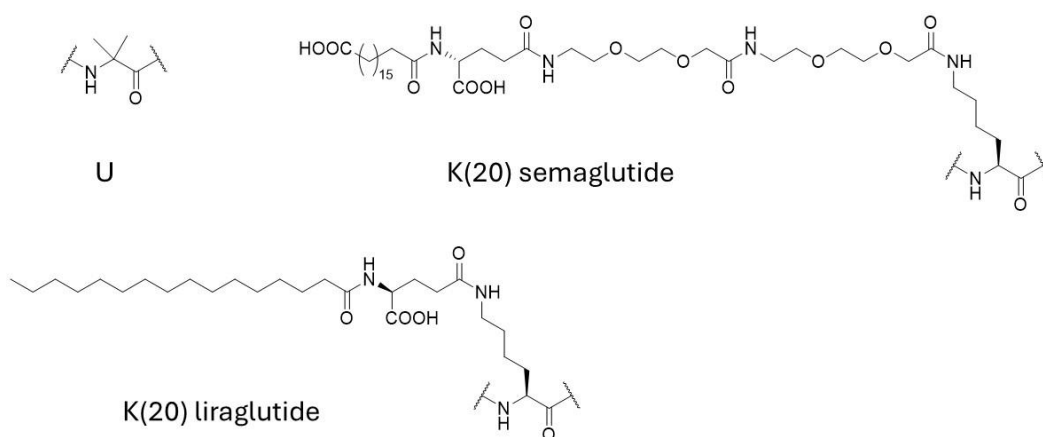


Figura 2. Allineamento delle sequenze di GLP-1 umano, albiglutide, dulaglutide, semaglutide e liraglutide. La figura include inoltre rappresentazione molecolare di semaglutide e liraglutide.

Liraglutide iniettabile una volta al giorno (Victoza® per T2DM e Saxenda® per l'obesità) e **semaglutide** iniettabile una volta alla settimana (Ozempic® per il T2DM e Wegovy® per l'obesità) sono due analoghi GLP-1. Tali derivati presentano una

omologia di sequenza con l'incetina endogena superiore al 94% (figura 2) e sono caratterizzati dall'acilazione con acidi grassi della lisina 20 per facilitare il legame non covalente dell'albumina sierica per prolungare le loro emivite plasmatiche [Lau et al., 2015]. Inoltre, semaglutide reca in posizione 2 un residuo di acido 2-amminoisobutirrico (Aib) che la protegge dalla proteolisi DPP-4 mediata preservandone l'affinità per GLP-1R [Deacon et al., 1998]. I dati farmacocinetici di uno studio clinico che ha coinvolto partecipanti adolescenti trattati con 3.0 mg di liraglutide al giorno hanno mostrato una concentrazione plasmatica media di liraglutide di 29.4 nM alla settimana 8, in calo a 17.7 nM alla settimana 56 [Kelly et al., 2020]. La concentrazione plasmatica media di semaglutide è stata stimata a 15.3 nM con 0,5 mg/settimana di semaglutide e 30.6 nM con 1.0 mg/settimana di semaglutide nei campioni di sangue raccolti dalla settimana 4 alla settimana 56 di trattamento [Petri et al., 2018]. Liraglutide è equipotente a GLP-1 nell'attivazione di GLP-1R (EC_{50} (liraglutide) = 61 pM; EC_{50} (GLP-1) = 55 pM) [Knudsen et al., 2000] mentre la semaglutide ha mostrato una maggiore potenza nell'attivazione di GLP-1R rispetto a GLP-1 con un valore di EC_{50} pari a 6.2 pM [Lau et al 2015]. Liraglutide e semaglutide hanno ricevuto l'approvazione da FDA per il trattamento di T2DM, dell'obesità e della riduzione del rischio cardiovascolare. Inoltre, IDegLira® è una combinazione a concentrazione fissa di liraglutide e insulina degludec da somministrare una volta al giorno per il trattamento di T2DM.

La degradazione dei peptidi nel tratto gastrointestinale rappresenta una sfida significativa nello sviluppo di formulazioni orali di analoghi dell'incetina. Rybelsus® è stata la prima formulazione orale di un GLP-1RA approvato per il trattamento del T2DM, in cui semaglutide è legato in modo non covalente N-[8-(2-idrossibenzoil) aminocaprilato di sodio (SNAC; figura 3), che protegge il peptide dalla degradazione enzimatica e acida nello stomaco [Buckley et al., 2018]. Nonostante la sua biodisponibilità orale sia inferiore all'1%, questo approccio è terapeuticamente fattibile a causa dell'elevata potenza di semaglutide nell'attivare GLP-1R [FDA, 2020]

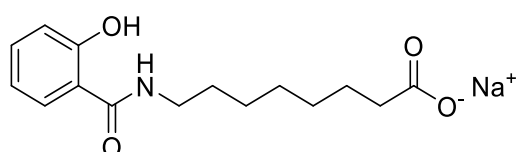


Figura 3. Struttura chimica di SNAC.

In uno studio clinico di 10 settimane, una dose giornaliera di 20 mg di semaglutide orale ha raggiunto una concentrazione plasmatica allo stato stazionario di 30 nM e quando la dose giornaliera di semaglutide orale è stata aumentata a 40 mg, la concentrazione plasmatica di semaglutide ha raggiunto circa 60 nM (i.e., una concentrazione mille volte superiore rispetto al valore di EC₅₀ per l'attivazione di GLP-1R) [Granhall et al., 2019; Lau J. et al., 2015]. Dopo l'assorbimento, le proprietà farmacocinetiche e gli effetti di semaglutide sono simili, indipendentemente dalla via di somministrazione [Overgaard et al., 2021]. L'emivita del semaglutide orale è di circa 1 settimana, in linea con la forma somministrata per via sottocutanea [Granhall et al., 2019]. La più alta dose approvata di semaglutide orale (14 mg/giorno) è attualmente indicata solo per il trattamento del T2DM come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Dosi più elevate di semaglutide orale (fino a 50 mg/giorno) sono in fase di sviluppo per il trattamento sia di T2DM [Aroda VR et al., 2023] sia dell'obesità [Knop FK et al., 2023]; tali somministrazioni orali di semaglutide hanno un'efficacia sul controllo del peso pari alla somministrazione per via sottocutanea di 2.4 mg/settimana di semaglutide.

2.3 Agonisti duali del recettore GIP/GLP-1

Un agonista duale costituisce un approccio più fisiologico per la gestione delle malattie associate al T2DM rispetto ai soli GLP-1RA. NNC0090-2746 (noto anche come RG7697, RO6811135 o MAR709; figura 4) è un peptide di 40 amminoacidi acilato con un acido grasso C16:0 a livello del residuo di lisina in posizione 40 dotato di duale per i recettori GIPR e GLP-1R. In particolare, NNC0090-2746 ha una affinità bilanciata per i due recettori (EC₅₀ (GIPR) = 3 pM; EC₅₀ (GLP-1R) = 5 pM) con attività relative sette e cinque volte superiori rispetto a GIP e GLP-1 per i rispettivi recettori [Finan et al., 2013]. La farmacocinetica di NNC0090-2746 ha mostrato una C_{max} a 5.4 nM con una dose singola di 1.8 mg [Portron et al., 2017] e una C_{max} a 12 nM allo stato stazionario con una dose giornaliera di 2 mg in pazienti con T2DM [Schmitt et al., 2017]. Il secondo agonista duale GIP/GLP-1 è tirzepatide (noto come LY3298176; commercializzato come Mounjaro® per T2DM e Zepbound® per l'obesità), un peptide di 39 amminoacidi acilato con un acido grasso C20:0 a livello della lisina in posizione 20 (figura 4). Tirzepatide è un agonista duale sbilanciato che presenta una elevata affinità e potenza per GIPR mentre risulta un debole agonista GLP-1R (EC₅₀(GIPR) = 22.4 pM; EC₅₀(GLP-1R) = 934 pM) [Coskun et al., 2018].

L'acilazione dei residui di lisina in NNC0090-2746 e tirzepatide consente il legame non covalente all'albumina e prolunga la loro clearance renale. Tuttavia, tirzepatide ha un'emivita significativamente più lunga rispetto a NNC0090-2746 negli esseri umani (120 ore contro 19-25 ore). NNC0090-2746 e tirzepatide mostrano anche proprietà di agonismo uniche nei confronti dei loro recettori bersaglio [Novikoff et al., 2021]. In studi cellulari, NNC0090-2746 e tirzepatide hanno mostrato efficacia e potenza comparabili in più vie di segnalazione collegate a GIPR. Al contrario, tirzepatide mostra un agonismo funzionale verso GLP-1R maggiormente orientato, rispetto sia a GLP-1 sia a NNC0090-2746, nei confronti della risposta cAMP rispetto al reclutamento di β -arrestine [Novikoff et al., 2021; Zhao et al., 2022]. Non è chiaro se la maggiore efficacia di tirzepatide sulla riduzione della glicemia e del peso corporeo sia da imputare alle sue caratteristiche di agonista duale non bilanciato o alla sua maggiore emivita [Liu et al., 2024].

NNC0090-2746 e tirzepatide hanno indotto miglioramenti clinicamente significativi nel controllo glicemico e nella riduzione del peso corporeo in studi di fase 1 [Schmitt et al 2017; Coskun et al., 2018]. Tuttavia, in studi clinici di fase 2, tirzepatide è risultata maggiormente efficace in termini di riduzioni dell'emoglobina glicata e del peso corporeo rispetto a NNC0090-2746 [Frias et al., 2017; 2018; 2021]. Sulla base di successive valutazioni cliniche di fase 3 tirzepatide è stata approvata da FDA per il trattamento di T2DM (nel 2022) e dell'obesità (nel 2023).

	1	10	20	30	40
GIP	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ				
GLP-1 (7-36)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR				
NNC0090-2746	YUEGTFTSDYSIYLDKQAAUEFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH ₂				
Tirzepatide	YUEGTFTSDYSIULDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂				

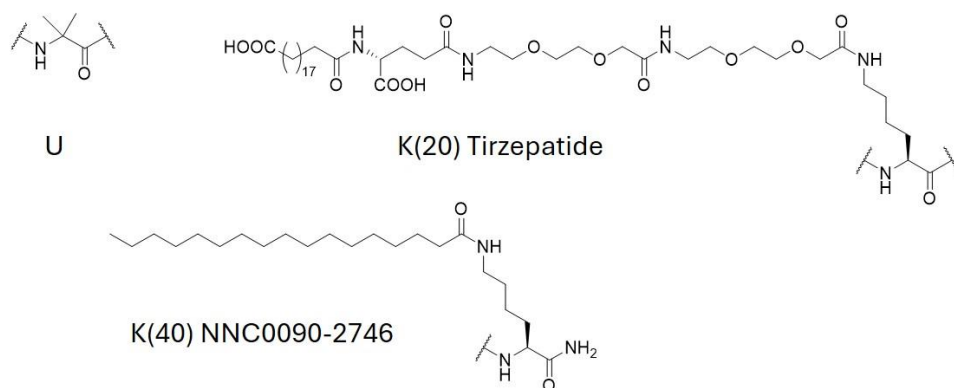


Figura 4. Allineamento delle sequenze di GIP e GLP-1 umani, NNC0090-2746 e tirzepatide. La figura include inoltre rappresentazione molecolare di tirzepatide e NNC0090-2746.

3. APPLICAZIONI CLINICHE DI GLP1-RA E TIRZEPATIDE

A causa della loro funzione di regolazione metabolica, i GLP-1RA sono stati considerati soprattutto per il trattamento di T2DM e dell'obesità. Tuttavia, è stato dimostrato che i GLP-1RA riducono il rischio di eventi cardiovascolari [Hirsch 2019] diminuendo la pressione sanguigna [Wen et al., 2021] migliorando la funzione microvascolare e riducendo l'infiammazione [Bakbak et al., 2021]. Inoltre, i GLP-1RA giocano un effetto neuroprotettivo stimolando la differenziazione delle cellule nervose e inibendo la neuroinfiammazione [Grieco et al., 2019] mentre è stato anche segnalato che inibiscono l'infiammazione del fegato [Gao et al., 2015]. Infine, GLP-1RA possono inibire le vie PI3K/AKT/mTOR ed ERK/MAPK, inibendo così la crescita del cancro alla prostata [Mao et al., 2021; Cao et al., 2020].

Nel complesso queste osservazioni hanno indicato che oltre a svolgere un ruolo nel trattamento del diabete, i GLP-1RA possono anche essere utilizzati nel trattamento di altre malattie, come alcune malattie neurologiche, malattie cardiovascolari (CVD) e malattie legate a disturbi metabolici [Lv et al., 2020], come di seguito dettagliato.

3.1 GLP-1RA nel trattamento di T2DM

L'attivazione di GIPR o GLP-1R nelle cellule β pancreatiche avvia cascate di segnalazione a valle distinte ma sovrapposte che alla fine amplificano la secrezione di insulina stimolata dal glucosio. Studi fisiologici hanno dimostrato che sia GIP (113-116) sia GLP-1 (117), insieme al glucosio, migliorano la trascrizione genica, la biosintesi e la secrezione dell'insulina [Drucker et al., 1987; Trümper et al., 2001; 2002; Kim et al., 2005; Ehses et al., 2003]. Tuttavia, in pazienti diabetici con iperglicemia GIP ha mostrato una significativa diminuzione dell'attività insulino-tropica mentre per GLP-1 è stata osservata un'attività relativamente conservata [Nauck et al., 1993], suggerendo effetti divergenti di GIP e GLP-1 nelle cellule β . I GIPR sono abbondantemente espressi sulle cellule β e la loro attivazione induce un aumento dei livelli di cAMP e calcio intracellulare, facilitando il rilascio di insulina glucosio-dipendente [Volz et al., 1995]. In saggi cellulari e in studi su soggetti sani è stato evidenziato che l'effetto insulino-tropico di GIP e GLP-1 è glucosio-dipendente, manifestandosi solo in condizioni di iperglicemia [Christensen et al., 2011; Drucker et al., 1987; Falko et al., 1975]. La perdita dell'effetto GLP-1 sulla stimolazione della secrezione di insulina a concentrazioni basali di glucosio plasmatico limita il rischio ipoglicemico anche ad alte concentrazioni farmacologiche di GLP-1 [Kreymann et al., 1987; Lynn et al., 2003].

La somministrazione di una singola iniezione di liraglutide o l'infusione di exenatide hanno mostrato marcati effetti insulino-tropici in pazienti con T2DM [Chang et al., 2003; Fehse et al., 2005]. Tuttavia, il trattamento a lungo termine con GLP-1RA può ridurre i livelli di insulina in pazienti prediabetici e T2DM, a causa della normalizzazione glicemica e dell'aumento della sensibilità all'insulina in questi pazienti [Davies et al., 2015; Pi-Sunyer et al., 2015].

Nei pazienti prediabetici e soprattutto nei pazienti T2DM, la massa delle cellule β è significativamente [Butler et al., 2003]. GIP e GLP-1 possono esercitare effetti a lungo termine sulla sopravvivenza e sulla proliferazione delle cellule β , ritardando lo sviluppo e persino invertendo T2DM. Gli studi condotti in tale direzione su vari modelli cellulari e animali hanno dimostrato che sia il GIP che il GLP-1 esercitano marcati effetti anti-apoptotici nelle isole pancreatiche [Farilla et al., 2002; Maida et al., 2009; Widenmaier

et al., 2010]. Inoltre, il confronto tra gli effetti dell'attivazione di GIPR e GLP-1R sulla sopravvivenza delle cellule β ha evidenziato che la segnalazione GLP-1R esercita un controllo rispetto all'attivazione GIPR [Maida et al., 2009]. Inoltre, è stato scoperto che EXE4 stimola l'espansione della massa delle cellule β e la rigenerazione del pancreas in un modello di ratto T2DM [Xu et al., 1999].

Nell'uomo, gli effetti di GIP e GLP-1 (e dei loro agonisti) di ritardare o prevenire la progressione di T2DM nei pazienti rimane incerto, poiché attualmente non ci sono prove definitive da studi sull'uomo che dimostrano che l'aumento dell'attività dell'incretina influisce direttamente sulla massa delle cellule β o altera la progressiva perdita della capacità secretoria dell'insulina negli esseri umani.

Oltre ai loro effetti insulinotropici sulle cellule β , GIP e GLP-1 svolgono un ruolo nella regolazione della secrezione di glucagone delle cellule α pancreatiche, con GIP che aumenta e GLP-1 che sopprime la secrezione di glucagone, entrambi in modo dipendente dal glucosio. In particolare, in condizioni ipoglicemiche (glicemia < 99-108 mg/dL), l'attivazione di GIPR determina un effetto glucagonotropico mentre in condizioni iperglicemiche GIP e suoi analoghi potenziano la secrezione di insulina senza però mostrare alcun effetto sui livelli di glucagone [Christensen et al., 2011; Chia et al., 2009]. Al contrario, GLP-1 sopprime la secrezione di glucagone sia in individui sani sia in pazienti T2DM in condizioni normoglicemiche e iperglicemiche [Nauck et al., 1993]; tuttavia tale effetto non è stato osservato in soggetti T2DM in ipoglicemia [Nauck et al., 2002]. L'inibizione GLP-1-mediata della secrezione di glucagone sembra essere indirettamente innescata da effetti paracrini in cui sono coinvolti somatostatina e insulina [de Heer et al., 2008; Gromada et al., 2007]. È stato dimostrato che l'effetto insulinotropico sulle cellule β e l'effetto glucagonostatico sulle cellule α concorrono in egual misura a definire l'attività ipoglicemizante di GLP-1 [Ørgaard et al., 2017].

In uno studio su cellule β pancreatiche umane, tirzepatide ha indotto una risposta cAMP-mediata significativamente più alta rispetto a quella osservata per GLP-1 o GIP da soli, indicando un'attivazione sinergica o additiva della segnalazione delle cellule β [Coskun et al., 2018]. Uno studio sulla fase 1 ha mostrato che l'efficacia ipoglicemizante di tirzepatide deriva da miglioramenti concomitanti nei componenti chiave della fisiopatologia del diabete, tra cui la funzione delle cellule β , la sensibilità all'insulina e la secrezione di glucagone [Heise et al., 2022]. Questi effetti sono stati

sostanziali e hanno contribuito a chiarire le notevoli capacità di omeostasi del glucosio di tirzepatide rispetto a semaglutide [Frías et al., 2021].

3.2 GLP-1RA nel trattamento dell'obesità

L'obesità (indice di massa corporea maggiore di 30) rappresenta una malattia cronica ricorrente nota per aumentare il rischio di sviluppare altre comorbidità (e.g., T2DM, ipertensione, dislipidemia, CVD) a cui si associa una scarsa qualità della vita e ad un aumento della mortalità [Gadde e Atkins, 2020]. L'obesità è considerata riconducibile a vari fattori, tra cui l'aumento dell'appetito, i cambiamenti nei livelli di ormoni gastrointestinali, l'incremento della massa grassa e i disturbi dei meccanismi di sazietà [Kadouh et al., 2020].

Diversi studi hanno evidenziato gli effetti benefici di GLP-1RA sulla riduzione e controllo del peso corporeo. In particolare, semaglutide, exenatide, liraglutide, abiglutide, efpeglenatide e dulaglutide hanno indotto significativi cali ponderali in pazienti obesi/in sovrappeso diabetici e non diabetici [Khoo e Lin, 2021; Kadouh et al., 2020; Zhang et al., 2015; Rosenstock et al., 2019; Mirabelli et al., 2021; Unni et al., 2018].

Si pensa che la perdita di peso associata a GLP-1RA sia ottenuta attraverso una varietà di meccanismi, tra cui lo svuotamento gastrico ritardato, l'aumento del senso di sazietà, l'incremento del dispendio energetico a riposo, nonché l'influenza diretta del centro dell'appetito del cervello [Halawi et al., 2017]. Semaglutide, per esempio, sembra controlla l'assunzione di energia e riduca il peso corporeo agendo su specifici siti nell'ipotalamo per ridurre il desiderio di cibo, o ritardando lo svuotamento gastrico per influenzare l'appetito [Hamal et al., 2020; Blundell et al., 2017; Friedrichsen et al., 2021]. Inoltre, i GLP-1RA potrebbero regolare i livelli del segnale di sazietà nel nucleo arcuato nell'ipotalamo, aumentando così la sazietà e riducendo l'apporto calorico [Larsen, 2008]. Vari studi hanno scoperto che i GLP-1RA sono efficaci nel controllo dell'obesità attraverso una varietà di vie di segnalazione [Xu et al., 2016; Liu et al., 2020]. Ad esempio, è stato dimostrato che attivano la via di segnalazione Wnt per promuovere la differenziazione degli adipociti; potrebbero altresì influenzare SIRT1 per mediare la lipolisi e l'ossidazione degli acidi grassi nei tessuti adiposi. Quando i GLP-1RA agiscono sul tratto gastrointestinale, potrebbero prolungare il tempo di svuotamento gastrico. Tuttavia, l'inibizione dello svuotamento gastrico svolge

principalmente un ruolo nella riduzione dell'iperglicemia postprandiale, e quindi potrebbe non essere il meccanismo principale alla base degli effetti sul peso corporeo [Seufert e Gallwitz, 2014]. Inoltre, i GLP-1RA potrebbero anche aumentare il consumo di energia. Sotto la regolazione di AMPK nell'ipotalamo mediale ventrale, promuoverebbero la conversione del tessuto adiposo bianco viscerale in tessuto adiposo marrone, stimolando la termogenesi e quindi il consumo di energia [Scott, 2014].

3.2.1 Effetti avversi di GLP-1RA nella pratica clinica

Sebbene gli effetti avversi di GLP-1RA siano frequenti [Henderson et al., 2024; Gudzone e Kushner, 2024] e possano portare alla riduzione della dose somministrata o all'interruzione totale del trattamento, l'impatto di tali effetti nella pratica clinica è limitato [Ahmad et al., 2021; Henderson et al., 2024]. Inoltre, la sicurezza a lungo termine dei farmaci per la perdita di peso non è ben compresa, poiché gli studi controllati randomizzati per la perdita di peso sono stati relativamente brevi (tipico periodo di tempo 1-2 anni) e troppo piccoli per rilevare eventi avversi più rari con certezza. Poiché i GLP-1RA sono utilizzati per trattare il T2DM da più di 15 anni (anche se per una popolazione diversa e di solito in dosi inferiori rispetto a quelle usate per il trattamento dell'obesità), i dati acquisiti per i pazienti T2DM possono offrire alcune informazioni anche per i soggetti obesi. Di seguito sono riportate gli eventi avversi frequentemente segnalati e/o gravi per l'uso di GLP-1RA in soggetti obesi o diabetici [Gudzone e Kushner, 2024].

3.2.1.1 Disturbi gastrointestinali

GLP-1RA ha numerosi effetti sul tratto gastrointestinale e sul sistema nervoso, tra cui il rallentamento dello svuotamento gastrico, la regolazione dell'appetito e della nausea a livello del tronco encefalico e nell'ipotalamo e l'alterazione della motilità intestinale [Camilleri e Lupianez-Merly, 2024]. Pertanto, nausea, dolore addominale, reflusso gastrointestinale, gonfiore, vomito, diarrea e stitichezza sono stati riportati da circa 80% dei pazienti trattati con GLP-1RA per indurre una perdita di peso [Henderson et al., 2024; Shu et al., 2022; Pi-Sunyer et al., 2015; Jastreboff et al., 2022; Garvey et al., 2022; Moiz et al., 2025]. Simili evidenze sono emerse da una meta-analisi condotta su

76 studi randomizzati basati sulla somministrazione di liraglutide, semaglutide e tirzepatide per il trattamento di T2DM [Yao et al., 2024]. Inoltre, è stato osservato che il verificarsi di effetti collaterali gastrointestinali aumenta all'aumentare della dose di GLP-1RA utilizzata [Karagiannis et al., 2022].

In un sondaggio condotto in una farmacia di comunità, su dieci consumatori di semaglutide sei hanno riferito di aver sperimentato nausea (35%) e stitichezza (29%) suggerendo un parallelismo tra le osservazioni nella pratica clinica e negli studi clinici [Sørensen et al., 2025]. L'esperienza della pratica clinica implica che i sintomi sono spesso dose-dipendenti, osservati durante il periodo di escalation della dose, e tendono a diminuire nel tempo con l'uso continuato [Rodriguez et al., 2024; Camilleri e Lupianez-Merly, 2024; Gorgojo-Martínez et al., 2022].

3.2.1.2 Gastroparesi e ostruzione intestinale

Sintomi gastrointestinali gravi, tra cui gastroparesi e ostruzione ileo/intestinale, sono stati associati all'uso di GLP-1RA, con una segnalazione per l'ostruzione intestinale presente nella banca dati Vigibase di OMS [Gudin et al., 2020].

Questi eventi generalmente non sono stati osservati durante gli studi clinici [Moiz et al., 2025] mentre un recente studio osservazionale su soggetti obesi trattati con semaglutide e liraglutide o con l'associazione bupropione/naltrexone ha riscontrato tassi notevolmente aumentati di ostruzione intestinale e gastroparesi nel gruppo trattato con GLP-1RA [Sodhi et al., 2023]. Nonostante questo studio sia stato criticato per carenze metodologiche [Suissa et al., 2024], l'American Society of Anesthesiologists ha raccomandato di sospendere l'assunzione di GLP-1RA un giorno o una settimana prima di una procedura chirurgica [Camilleri e Lupianez-Merly, 2024; American Society of Anesthesiologists, 2023].

3.2.1.3 Disturbi alla cistifellea e ai dotti biliari

Una metanalisi condotta nel 2022 e relativa a 76 studi clinici che hanno coinvolto 103371 pazienti trattati con GLP-1RA per T2DM o obesità ha riscontrato un rischio relativo moderatamente elevato per disturbi alla cistifellea o malattia biliare rispetto ai gruppi placebo o non GLP-1RA [He et al., 2022]. Questi rischi sembrano dose-dipendenti e le stime di rischio sono più elevate negli studi clinici per la perdita di peso

rispetto a quelli per T2DM [Yang et al., 2024]. Un'altra metanalisi ha evidenziato che tra i GLP-1RA, tirzepatide presenta un aumentato rischio per la cistifellea o la malattia biliare [Zeng et al., 2023]. Al contrario, uno studio osservazionale ha rilevato un aumento dei rischi di malattia biliare associato all'uso di qualsiasi GLP-1RA anti-obesità rispetto a quanto osservato con il trattamento dell'associazione bupropione/naltrexone [Sodhi et al., 2023]. Inoltre, un più ampio studio di coorte comparativo non ha riscontrato differenze nei rischi di colecistite e colelitiasi tra semaglutide e tirzepatide [Rodriguez et al., 2024]. E' comunque importante notare che la perdita di peso è correlata all'aumento del rischio di sviluppare calcoli biliari, indipendentemente dell'approccio terapeutico (e.g., GLP-1RA, chirurgia bariatrica) [Yang et al., 2024].

3.2.1.4 Pancreatite e cancro al pancreas

Da studi di metanalisi su dati di valutazioni cliniche non è emersa una correlazione significativa tra l'assunzione di farmaci GLP-1RA e il rischio di pancreatite acuta o cancro al pancreas [Abd El Aziz et al., 2020; Ndreu et al., 2023]. L'assenza di qualsiasi forte associazione tra pancreatite e GLP-1RA è stata confermata da numerosi grandi osservazionali condotti circa un decennio fa [Thomsen et al., 2015; Li L et al., 2014]. Inoltre, studi di coorte più recenti hanno suggerito una diminuzione del rischio della maggior parte dei tumori associati all'obesità (tra cui anche il cancro al pancreas) nei pazienti T2DM trattati con GLP-1RA [Wang et al., 2024; Dankner et al., 2024]. Nelle popolazioni che usano GLP-1 RA a dosi più elevate per la perdita di peso, i rischi di pancreatite e cancro al pancreas sono attualmente meno ben caratterizzati [Rodriguez et al., 2024; Sodhi et al., 2023]. Gli studi clinici osservazionali riscontrano, per pazienti in trattamento con GLP-1RA, tassi di pancreatite molte volte superiori rispetto a quanto rilevato in studi clinici randomizzati [Moiz et al., 2025; Masson et al., 2024]. In tale ambito è importante evidenziare che le persone con una storia di pancreatite acuta, cronica o recente erano escluse dagli studi clinici randomizzati. Sebbene la maggior parte delle linee guida cliniche, nonché EMA e FDA, elenchino la pancreatite come possibile effetto collaterale dei GLP-1RA, la maggior parte degli studi osservazionali su pazienti in trattamento con questi farmaci non suggerisce un chiaro aumento del rischio di pancreatite con GLP-1RA.

3.2.1.5 Cancro alla tiroide e altri disturbi

Il trattamento con liraglutide o exenatide è stato associato alla proliferazione delle cellule C tiroidee e alla formazione di tumori tiroidei a cellule C nei roditori [Bjerre Knudsen et al., 2010] anche se la rilevanza per l'uomo è incerta. FDA (a differenza di EMA) elenca la storia individuale o familiare di carcinoma midollare della tiroide (MTC) e della sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2) come controindicazioni all'uso di GLP-1RA.

Una metanalisi condotta su 45 valutazioni cliniche randomizzate condotte su 94063 partecipanti trattati con GLP-1RA per T2DM o per la riduzione del peso ha trovato una debole associazione tra l'assunzione di questi farmaci e qualsiasi tipo di disturbo tiroideo [Hu W et al., 2022]. Recenti studi condotti su pazienti in terapia con GLP-1RA non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di cancro [Pasternak et al., 2024; Baxter et al., 2025]. Pertanto, i dati ad oggi disponibili indicano debole o inesistente qualsiasi associazione tra GLP-1RA e cancro alla tiroide.

3.2.1.6 Depressione e suicidio

Obesità e T2DM di per sé sono associati a depressione [Rohde et al., 2021] e pertanto una riduzione di peso (anche indotta da GLP-1RA) può migliorare il benessere mentale [Cooper et al., 2023]. Tuttavia, il calo ponderale può anche smascherare problemi psicologici irrisolti [Gribsholt et al., 2017] con un aumento del rischio di pensieri di autolesionismo e suicidio [Castaneda et al., 2019].

Gli studi ad oggi condotti su pazienti in terapia con GLP-1RA non hanno evidenziato alcuna associazione tra il trattamento e comportamenti suicidi o autolesionismo [Ueda et al., 2024; Tang et al., 2024; Cooper et al., 2023].

3.2.1.7 Disturbi oculari

L'assunzione di semaglutide come trattamento di T2DM è stata correlata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, non osservato per altri GLP-1RA quali liraglutide o dulaglutide [Marso et al., 2016; Zheng et al., 2023]. Successive analisi di sottogruppo hanno suggerito che questo effetto potrebbe essere attribuito alla significativa e rapida riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c), un fattore di rischio riconosciuto per il peggioramento precoce della retinopatia diabetica soprattutto tra i pazienti con alti livelli di HbA1c e segni di base di retinopatia [Bethel et al., 2021;

Vilsbøll et al., 2018]. Diversi grandi studi su pazienti reali hanno esaminato l'associazione tra GLP-1RA e retinopatia, con risultati apparentemente contrastanti [Zheng et al., 2023; Douros et al., 2018; Wai et al., 2024]. Recenti osservazioni casuali sembrano indicare che semaglutide possa aumentare il rischio di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), una rara ma importante causa di cecità negli adulti [Hathaway et al., 2024]. Tali risultati sono stati recentemente confermati in due grandi studi che hanno trovato un rischio più che raddoppiato di NAION associato all'uso di GLP-1RA per T2DM [Grauslund et al., 2024; Simonsen et al., 2025]. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno la relazione tra GLP-1RA e malattie degli occhi [Thomsen et al., 2025].

3.3 GLP-1RA nel trattamento delle malattie cardiovascolari

L'ictus è la seconda causa di morte e la principale causa di disabilità in tutto il mondo. Gli ictus sono principalmente suddivisi in ictus emorragici e ischemici. Quest'ultimi sono per lo più causati dall'occlusione arteriosa, che a sua volta porta a ischemia cerebrale, danni cerebrali e quindi disabilità. I sintomi tipici dell'ictus includono improvvisa debolezza unilaterale, intorpidimento o perdita della vista, diplopia, cambiamenti nel linguaggio, atassia e vertigini non ortogonali [Hankey e Blacker, 2015]. I sintomi atipici includono vertigini isolate, cecità in entrambi gli occhi, amnesia, agnosia, disartria, disfagia, stridore, mal di testa, emiplegia, confusione e cambiamenti nella coscienza [Hankey e Blacker, 2015]. Il meccanismo patologico dell'ictus include principalmente l'apoptosi dei neuroni a livello della corteccia cerebrale e dello striato. Poiché le complicanze neurologiche e mediche dopo l'ictus non sono adeguatamente previste, prevenute o trattate, esse sono considerate la causa principale dell'elevata morbidità e mortalità associate agli ictus [Hankey, 2017]. Inoltre, T2DM è associato a un aumento del rischio di ictus e mortalità dopo ictus [Roth et al., 2015].

È interessante notare che GLP-1RA hanno mostrato un effetto nel ridurre l'incidenza dell'ictus e nel migliorare la neuroprotezione in studi sia preclinici sia clinici [Darsalia et al., 2018; Huang et al., 2020]. Uno studio preclinico ha dimostrato che EXE4 aveva un notevole effetto neuroprotettivo, migliorando il deficit neurologico causato dall'occlusione transitoria dell'arteria cerebrale media nei topi e riducendo la perdita neuronale e l'infiammazione microgliale [Teramoto et al., 2011]. La somministrazione acuta di EXE4 all'inizio dell'ictus o 1 ora dopo è stata segnalata avere un effetto

neuroprotettivo che scompare dopo 3 ore. L'effetto neuroprotettivo di EXE4 è risultato essere indipendente dall'effetto di aumento del glucosio, mentre è correlato all'aumento dei livelli di cAMP e alla riduzione dello stress ossidativo e della risposta infiammatoria [Darsalia et al., 2015]. Studi finalizzati a definire meglio i meccanismi neuroprotettivi dopo l'ictus di GLP-1RA hanno evidenziato che EXE4 agirebbe sui neuroni GABA-ergici della corteccia piriforme e nello striato attraverso vie dipendenti da cAMP/PKA e PI3K/AKT [Larsson et al., 2016; Zhang et al., 2016]. Sato e collaboratori hanno scoperto che l'iniezione intraperitoneale di liraglutide 2.5 ore dopo l'ictus ha indotto neuroprotezione nei ratti, correlata alla regolazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) [Sato et al., 2013]. Uno studio sul meccanismo protettivo di liraglutide sui neuroni corticali dopo l'ischemia ha suggerito che liraglutide ha invertito l'apoptosi indotta dall'ischemia attivando le vie PI3K/AKT e MAPK [Zhu et al., 2016]. Un altro studio ha dimostrato che dulaglutide ha ridotto l'incidenza di ictus in persone di mezza età o anziane con T2MD e altri fattori di rischio cardiovascolare sebbene non sia in grado di diminuire la gravità dell'ictus [Gerstein et al., 2020]. Uno studio di terapia di riperfusione per l'ictus ischemico ha indicato che semaglutide (dotata di un forte effetto neuroprotettivo mediato da GLP-1R) riduce le dimensioni dell'area infartuata nell'ictus ischemico acuto nei ratti non diabetici [Basalay et al., 2019]. Inoltre, è stato dimostrato che l'attivazione di GLP-1R promuove la plasticità sinaptica e la crescita assonale [During et al., 2003] e stimola la neurogenesi adulta [Verma et al., 2018]. Questi risultati potrebbero gettare le basi per il potenziale trattamento rigenerativo dei pazienti con ictus cronico.

3.4 GLP-1RA nel trattamento di malattie neurodegenerative

Analisi autoradiografiche di sezioni di tessuto umano con GLP-1 marcato con ¹²⁵I hanno rivelato un alto contenuto di GLP-1R nel sistema nervoso centrale suggerendone un ruolo potenzialmente importante nel sistema nervoso [Pyke et al., 2014]. Più specificamente, GLP-1R è ampiamente espresso nelle zone periferiche del sistema nervoso centrale (e.g., ippocampo, neocorteccia, ipotalamo, midollo spinale e cervelletto) [Muscogiuri et al., 2017] e negli ultimi anni sono stati scoperti una varietà di meccanismi alla base degli effetti benefici di GLP-1RA sul cervello, tra cui la riduzione della neuroinfiammazione e l'aumento della trasduzione del segnale nelle cellule sopravvissute. Inoltre, è stato dimostrato che tali composti migliorano la

trasmissione sinaptica e contrastano i deficit di apprendimento [During et al., 2003; Salcedo et al., 2012]. In saggi su animali, è stata anche evidenziata la capacità di EXE4 di migliorare la capacità di memoria [Isacson et al., 2011] e come GLP-1RA (EXE4 e liraglutide) promuovano la proliferazione delle cellule staminali neurali, suggerendone un ruolo nella rigenerazione cerebrale [Bertilsson et al., 2008; Hamilton et al., 2011]. Sulla base di queste evidenze, si sono valutati gli effetti terapeutici dei GLP-1RA in varie malattie neurodegenerative (e.g. AD e PD) come riportato di seguito.

3.4.1 Effetti sul morbo di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa progressiva e irreversibile, con eziologia e patogenesi poco chiare. Circa il 6-8% delle persone di età superiore ai 65 anni soffre di AD; è noto che questo rischio aumenta con l'età ed è più alto nelle donne (1.5 volte rispetto agli uomini) [McClean et al., 2011]. Le principali caratteristiche patologiche di AD includono la deposizione di β -amiloide ($A\beta$) insolubile che forma placche senili, grovigli neurofibrillari e induce apoptosi neuronale [Ubhi e Masliah, 2013]. I grovigli neurofibrillari sono localizzati nell'amigdala, nell'ippocampo e nella corteccia temporale dei pazienti con AD, mentre è stato dimostrato che le placche senili sono distribuite in tutta la neocorteccia e lo striato [Calsolaro e Edison, 2016]. È interessante notare che AD è stato associato a una disfunzione nella segnalazione dell'insulina nel cervello. Uno studio di Rotterdam ha dimostrato che il rischio di AD nei pazienti con T2DM è aumentato di 2 volte [Ott et al., 1999]. Inoltre, nel cervello dei pazienti AD è stata riscontrata una resistenza all'insulina (IR) che compromette la capacità del cervello di utilizzare glucosio e innesco di processi di neuroinfiammazione e deposizione di placche e grovigli [Yildirim Simsir et al., 2018].

In un modello di topo AD, è stato dimostrato che GLP-1RA (i.e., liraglutide e EXE4) riducono i livelli di marcatori patologici di AD, l'attivazione della microglia e migliorano la memoria [McClean et al., 2011; McClean e Hölscher, 2014; Kim et al., 2009]. Inoltre, è stato scoperto che GLP-1RA proteggono i neuroni dell'ippocampo dalla necrosi cellulare causata da glutammato, Fe^{2+} e ipossia. Il calcio è anche noto per svolgere un ruolo importante nella plasticità neuronale e nelle malattie neurodegenerative. In uno studio che utilizzava neuroni dell'ippocampo di ratto coltivati, il pretrattamento delle cellule nervose con GLP-1 ha provocato una risposta Ca^{2+} indebolita al glutammato e una minore depolarizzazione della membrana [Gilman et al., 2003]. Il pretrattamento

dei neuroni con GLP-1 ha ridotto significativamente la suscettibilità alla morte neuronale indotta dal glutammato. Uno studio ha suggerito che semaglutide protegge i neuroni dalla tossicità di A β potenzialmente attraverso il miglioramento dell'autofagia e l'inibizione dell'apoptosi [Chang et al., 2020]. Zhou e collaboratori hanno scoperto che l'effetto protettivo della dulaglutide sull'apprendimento e sulla compromissione della memoria potrebbe essere il risultato della riduzione dell'iperfosforilazione della proteina tau e dei neurofilamenti in modo dipendente dalla via di segnalazione PI3K/AKT/GSK3b [Zhou et al., 2019]. Liraglutide ed exenatide hanno mostrato la capacità di antagonizzare il processo di neurodegenerazione e di progressione di AD anche nei topi non diabetici [McClean et al., 2011; Bomfim et al., 2012]. In particolare, la somministrazione sistemica di liraglutide in topi transgenici AD per 8 settimane potrebbe prevenire la compromissione della memoria, la perdita neuronale e il deterioramento della plasticità sinaptica dell'ippocampo. Inoltre, in base al numero di microglia attivata, il liraglutide potrebbe ridurre significativamente sia la deposizione di placche amiloidei che l'infiammazione [Wiciński et al., 2019]. Allo stesso modo, il pretrattamento con liraglutide ha protetto in modo significativo i ratti dal danno indotto da anticorpi monoclonali della memoria spaziale e dal potenziamento a lungo termine [Nishimoto et al., 1993]. È importante sottolineare che, in valutazioni su modelli animali, liraglutide non solo ha dimostrato di avere un effetto preventivo sull'insorgenza di AD, ma ha anche invertito alcune delle caratteristiche patologiche chiave di questa malattia [Han et al., 2013]. Un altro analogo del GLP-1, exenatide, ha anche mostrato risultati promettenti contro le malattie neurodegenerative in uno studio preclinico [Kelly et al., 2015]. In conclusione, i GLP-1RA hanno un grande potenziale di ricerca nel campo del trattamento dell'AD.

3.4.2 Effetti sul morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa cronica che colpisce il sistema nervoso centrale e rappresenta la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo AD [Poewe et al., 2017]. PD colpisce principalmente il sistema nervoso motorio ed è associato alla perdita di neuroni dopaminergici a livello della substantia nigra [Kalia e Lang, 2015; Armstrong e Okun MS., 2020]. Tuttavia, la ragione alla base della perdita di queste cellule nervose produttrici di dopamina rimane poco chiara [Jankovic e Tan, 2020]. I sintomi più evidenti di PD nelle prime fasi sono il tremore, la

rigidità degli arti, la diminuzione della funzione motoria e l'andatura anormale. Potrebbero manifestarsi anche problemi cognitivi e comportamentali. Nelle ultime fasi della malattia di Parkinson, i meccanismi patogeni molecolari chiave includono il misfolding e l'aggregazione di specifiche proteine (e.g., α -sinucleina), la disfunzione mitocondriale, la clearance proteica compromessa (correlata all'inefficiente funzionamento del sistema ubiquitina-proteasoma e di quello autofagia-lisosoma), neuroinfiammazione e stress ossidativo [Jankovic e Tan, 2020]. Ad oggi, non è stato identificato alcun approccio terapeutico per curare PD, fermando e invertendo la degenerazione e la morte dei neuroni dopaminergici [Koprich et al., 2017]. Pertanto, si stanno continuamente perseguendo terapie neuroprotettive efficaci. Prove crescenti hanno dimostrato che gli analoghi del GLP-1 possono attraversare la barriera ematoencefalica, proteggere i neuroni dopaminergici nella substantia nigra e preservare l'attività motoria e le funzioni cognitive nei modelli animali di PD [Ji et al., 2016; Hölscher, 2018]. Questi risultati hanno fortemente sostenuto l'ipotesi che l'uso di GLP-1RA possa rappresentare una strategia innovativa per il trattamento di PD.

Il disturbo della segnalazione dell'insulina nei pazienti diabetici potrebbe portare all'espressione anormale di α -sinucleina, danni alla funzione mitocondriale, aumento dello stress ossidativo mitocondriale e down-regulation della via PI3K/AKT, che a sua volta potrebbe promuovere l'insorgenza e lo sviluppo della malattia di Parkinson [Victorino et al., 2021]. I GLP-1RA liraglutide, lixisenatide e semaglutide hanno mostrato effetti neuroprotettivi eccezionali sui modelli animali di PD [Liu et al., 2015; Zhang et al., 2019]. L'iniezione intraperitoneale di EXE4 ha aumentato il numero di cellule progenitrici nella zona subventricolare, indicando che l'exendina-4 potrebbe compensare la perdita di neuroni dopaminergici nel modello PD promuovendo la formazione di neuroni substantia nigra [Bertilsson et al., 2008]. Allo stesso modo, è stato riportato che gli analoghi GLP-1 proteggono il cervello dagli effetti indotti da 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), come disturbi del movimento, aumento dei livelli di α -sinucleina, infiammazione cronica nel cervello, perdita di neuroni dopaminergici, stress ossidativo ed espressione di fattori di crescita [Mulvaney et al., 2020].

L'infiammazione è sempre più riconosciuta come un fattore chiave nella patogenesi di PD [Pajares et al., 2020] e quindi la regolazione dell'attività della microglia può giocare un ruolo chiave nel controllare la neuroinfiammazione associata a questa malattia neurodegenerativa. Studi di tomografia ad emissione di positroni su pazienti con PD

precoce ha infatti mostrato un aumento significativo dell'attivazione della microglia che potrebbe portare alla morte neuronale [Bartels et al., 2010; Fan et al., 2015]. L'iniezione di EXE4 nei roditori con danno indotto alla substantia nigra ha prevenuto l'attivazione della microglia e inibito la produzione di citochine proinfiammatorie [Athauda e Foltynie, 2016].

GLP-1RA hanno anche dimostrato di esercitare molteplici effetti sui mitocondri, il cui danno è stato identificato tra i meccanismi patogenetici di PD [Bose e Beal, 2016]. Ad esempio, saxagliptina ha protetto la funzione mitocondriale nei modelli di ratti PD innalzando i livelli del Complesso I e della proteina anti-apoptotica Bcl-2 [Nassar et al., 2015], mentre l'uso a lungo termine di EXE4 nei roditori ha promosso la funzione dei nervi dell'ippocampo e ha migliorato la funzione e il comportamento motorio [Aviles-Olmos et al., 2013].

Inoltre, è stato dimostrato che i GLP-1RA proteggono i neuroni e inducono cambiamenti benefici nella neuroplasticità nei modelli di laboratorio di diverse malattie neurologiche, tra cui PD [Salcedo et al., 2012]. In uno studio preclinico, i pazienti con PD moderata che hanno ricevuto un'iniezione sottocutanea di 2 mg di exenatide una volta alla settimana hanno avuto un vantaggio di 3.5 punti rispetto al gruppo placebo nella scala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) utilizzata per monitorare la progressione di PD [Athauda et al., 2017]. Zhang e collaboratori hanno scoperto che semaglutide potrebbe invertire la diminuzione dei livelli di tirosina idrossilasi, alleviare l'infiammazione e aumentare l'autofagia, proteggendo così i neuroni dopaminergici nella substantia nigra e nello striato [Zhang et al., 2018]. Un altro studio ha dimostrato che l'incidenza di PD in pazienti T2DM varia notevolmente a seconda del trattamento antidiabetico. Rispetto ad altri agenti ipoglicemizzanti orali, la prevalenza di PD quando si utilizza inibitori DPP4 e GLP-1RA ha dimostrato di essere inferiore del 36-60% [Brauer et al., 2020]. Questi risultati hanno indicato che i GLP-1RA potrebbero svolgere un ruolo utile nel futuro trattamento del PD.

3.5 GLP-1RA NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE SUL METABOLISMO ENDOCRINO

È interessante notare che i GLP-1RA non solo esercitano un effetto protettivo sul sistema nervoso e cardiovascolare, ma mostrano anche un effetto regolatore sul

metabolismo. Infatti, GLP-1RA oltre a migliorare i livelli di insulina, sono capaci di regolare i livelli di ormoni sessuali, migliorare il profilo lipidico del sangue, aumentare i livelli di adiponectina, regolare l'autofagia, inibire la produzione di glucosio epatico, ridurre il contenuto di grasso epatico, nonché ridurre i livelli di enzimi epatici plasmatici e steatosi epatica [Zhao et al., 2021]. Possono anche essere utilizzati per prevenire e trattare disturbi endocrini o malattie metaboliche come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) [Campbell e Drucker, 2013].

3.5.1 EFFETTI SULLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), è il disturbo endocrino e metabolico più comune nelle donne in età fertile e si manifesta principalmente con ovulazione irregolare o assenza di ovulazione, alti livelli di androgeni, cambiamenti policistici ovarici, obesità e infertilità [Huang et al., 2020]. Se accompagnato da disturbi metabolici, come resistenza insulinica e dislipidemia, può portare a iperlipidemia, ipertensione, sindrome metabolica e diabete. Inoltre, potrebbero verificarsi anche problemi alla pelle come irsutismo e alopecia androgena dovuti ai livelli eccessivi di androgeni [Escobar-Morreale, 2018; Setji e Brown, 2014]. Sebbene la patogenesi della PCOS non sia stata completamente chiarita, diversi studi hanno indicato che questa sindrome possa essere principalmente imputabile ad elevati livelli di

androgeni [Azziz et al., 2016; Rosenfield e Ehrmann, 2016; Zeng et al., 2020]. Nelle donne con PCOS, è stato riportato che alte concentrazioni di leptina inibiscono l'espressione di aromatasi nelle cellule della granulosa, mentre l'ambiente follicolare iperandrogenico riduce significativamente l'espressione di P450arom, che può convertire gli androgeni in estrogeni, aumentando ulteriormente i livelli di androgeni e, in definitiva, promuovendo l'atresia follicolare [Yang et al., 2015; Chow et al., 2017]. Inoltre, è stato dimostrato che l'insulino-resistenza in PCOS annulla l'effetto delle gonadotropine, migliora la sensibilità delle cellule follicolari all'ormone luteinizzante e aumenta la produzione di androgeni [Bjekić-Macut et al., 2021]. In aggiunta, l'aumento dei livelli di insulina riduce il legame del testosterone alla globulina legante gli ormoni sessuali del fegato portando a iperandrogenismo [Malini e Roy George, 2018].

Studi correlati hanno indicato una relazione causale tra la resistenza insulinica e i sintomi clinici di PCOS con evidenze che dimostrano che la perdita di peso migliora la

funzione riproduttiva, l'iperandrogenismo e il metabolismo delle donne con PCOS [De Leo et al., 2003; Lamos et al., 2017]. Su tali basi, i GLP-1RA sono sempre maggiormente utilizzati nel trattamento di PCOS dimostrandosi efficaci nella riduzione sia del peso sia dei livelli di androgeni [De Leo et al., 2003; Papaetis et al., 2020; Cena et al., 2020; Elkind-Hirsch et al., 2008].

I meccanismi alla base di tali effetti non sono ancora del tutto noti. Alcuni studi hanno suggerito che la proliferazione e l'apoptosi delle cellule della granulosa sono le cause profonde dello sviluppo follicolare e dell'atresia, con la proteina FoxO1 che svolge un ruolo importante nella promozione dell'atresia follicolare in PCOS [Chuffa et al., 2016; Gebremedhn et al., 2016]. È stato dimostrato che l'asse GLP-1/GLP-1R migliora l'attività delle cellule di granulosa ovarica in PCOS modificando parzialmente i siti di fosforilazione di FoxO1 e promuovendo la maturazione degli ovociti [Sun et al., 2020]. Pertanto, i GLP-1RA sembrano avere un ruolo benefico nel trattamento di PCOS; tuttavia, il meccanismo specifico di azione deve essere approfondito [Abdalla et al., 2021].

3.5.2 EFFETTI SULLA STEATOSI NON ALCOLICA

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una lesione epatica da stress metabolico strettamente correlata alla resistenza insulinica, alla sindrome metabolica e alla morbidità e mortalità delle malattie cardio-vascolari [Chalasani et al., 2018; Bramante et al., 2020]. Inoltre, nel 10%-25% dei casi, NAFLD può evolvere in steatoepatite non alcolica (NASH) a cui è correlato un aumento del rischio di cirrosi epatica o cancro al fegato [Vanni et al., 2010]. Un certo numero di studi indica la resistenza all'insulina come il meccanismo principale di NAFLD [Vanni E et al., 2010; Barb D et al., 2016]. Inoltre, l'aumento della morbidità e della mortalità dei pazienti NASH è noto per essere strettamente correlato alla gravità della fibrosi epatica, condizione che si aggrava a causa di eccessiva tossicità lipidica e carico metabolico [Gastaldelli e Cusi, 2019; Sanyal, 2019]. Uno studio prospettico ha rilevato che 1 anno dopo la chirurgia bariatrica, NASH è stata risolta nell'85% dei pazienti, indicando che la perdita di peso è strettamente correlata al miglioramento istologico del fegato grasso [Lassailly et al., 2015].

I molteplici effetti biologici di GLP-1RA (e.g., riduzione della glicemia e del peso corporeo) [Brunton e Wysham, 2020] hanno supportato lo studio per il trattamento di

NAFLD. In particolare, liraglutide è risultata capace di ridurre la fibrosi epatica associata a NAFLD in modelli murini [Somm et al., 2021] mentre uno studio di fase 2 in doppio cieco di 72 settimane ha mostrato che la somministrazione una volta al giorno di semaglutide ha avuto un effetto terapeutico significativo su NASH [Newsome et al., 2021]. Inoltre, l'uso a lungo termine di beinaglutide, un peptide ricombinante che condivide la sequenza con GLP-1(7-36), riduce il peso corporeo e migliora la steatosi [Fang et al., 2021].

I meccanismi alla base dell'attività di GLP-1RA in NAFLD e NASH includono effetti diretti sull'adipogenesi, sulla lipotossicità, sull'ossidazione degli acidi grassi, sulle citochine correlate all'epatite e alla fibrosi e sul microbiota intestinale [Newsome et al., 2021; Petit e Vergès, 2017]. In particolare, tirzepatide ha aumentato i livelli di adiponectina, un ormone che riduce l'infiammazione in NAFLD attraverso la via di segnalazione AMPK-JNK/ErK1/2-NFkB/ROS [Dong et al., 2020; Hartman et al., 2020]. Nei topi NAFLD, liraglutide ha ridotto lo stress infiammatorio interferendo con la via di segnalazione MKK4/JNK, attivando AMPK e inducendo l'autofagia attraverso la via AMPK/mTOR [Zhang et al., 2013; He et al., 2016]. Ulteriori studi hanno dimostrato che la via SIRT1/HSF1/HSP svolge un ruolo importante nella riduzione indotta da exenatide dello stress del reticolo endoplasmatico epatico indotto da lipidi [Ding et al., 2017; Zheng X et al., 2017]. Infine, i GLP-1RA promuoverebbero la stimolazione del fattore di trascrizione EB della via autofagia-lisosoma, riducendo così l'accumulo di lipidi epatici [Fang Y et al., 2020].

Nel complesso i GLP-1RA sembrano costituire dei nuovi candidati per il trattamento efficace di NAFLD.

3.6 GLP-1RA NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE TUMORALI

Ad oggi, un gran numero di indagini epidemiologiche hanno confermato una correlazione positiva tra T2DM e l'insorgenza di cancro all'endometrio, epatobiliare, al pancreas, al seno, alla prostata e al colon-retto [Tsilidis et al., 2015; Harding et al 2015]. Alti livelli di insulina abbassano i livelli della proteina legante il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP) e ciò determina un aumento delle concentrazioni di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) libero con aumento del rischio di sviluppare cancro [Shlomei et al., 2016; Yu e Rohan, 2000].

L'eventuale influenza di GLP-1RA sullo sviluppo di tumori è oggetto di studio negli ultimi anni. Una metanalisi di studi clinici ha indicato che il trattamento con GLP-1RA di pazienti obesi con T2MD non ha aumentato il rischio di tumori al seno, né ha aumentato il rischio di pancreatite acuta, cancro al pancreas e neoplasia tumorale complessiva [Piccoli et al., 2021; Alves et al., 2012]. Inoltre, l'uso di GLP-1RA non aumenterebbe il rischio di tumori tiroidei [Gier et al., 2012] e limiterebbe la crescita di cancro alla prostata [Wenjing et al., 2020; Nomiya et al., 2014].

Allo stesso modo, è stato dimostrato che i GLP-1RA esercitano un effetto inibitorio sulla crescita del cancro al seno e alla cervice uterina, suggerendo una potenziale applicazione di questi agenti per il trattamento di questi tumori [Mao et al., 2021]. Inoltre, liraglutide e exendin-4 hanno mostrato significativi effetti anti-proliferativi e pro-apoptotici contro cellule tumorali pancreatiche e prostatiche rispettivamente resistenti a gemcitabina ed enzalutamide [Natarajan et al., 2012; Zhao et al., 2020; Wenjing et al., 2020]. Pertanto, una combinazione di GLP-1RA con farmaci antitumorali potrebbe indirettamente inibire la migrazione, l'invasione e la crescita dei tumori aumentando la chemiosensibilità delle cellule tumorali [Zhao et al., 2014]. È interessante notare che questo approccio sembra essere più efficace per il trattamento dei pazienti con cancro avanzato [Wenjing et al., 2020; Eftekhari et al., 2020]. GLP-1RA hanno mostrato la capacità di inibire la crescita, la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali ovariche, endometriali e di glioma agendo su differenti vie di segnalazione [Kanda et al., 2018; Zhang et al., 2016; He et al., 2016; Nie et al., 2018].

La correlazione tra GLP-1RA (e.g., exenatide) e un aumentato rischio di pancreatite acuta e cancro al pancreas [Singh et al., 2013; Knapen et al., 2016] è minata dal limitato potere statistico, dall'insufficiente tempo di follow-up e della confusione sulla gravità della malattia degli studi condotti. Al contrario, una revisione sistematica sulla mortalità, nonché sugli stati cardiovascolari e renali nei pazienti con T2DM trattati con GLP-1RA ha concluso che non c'è stato alcun aumento dell'incidenza di ipoglicemia grave, pancreatite o cancro al pancreas [Kristensen et al., 2019; Cao et al., 2020]. Inoltre, l'obesità è emerso essere un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatite e cancro al pancreas [Gumbs, 2008].

I risultati ad oggi acquisiti indicano che GLP-1RA sono sicuri e benefici per il trattamento della pancreatite e del cancro al pancreas senza evidenziare prove cliniche chiare per un loro effetto tumorigenico [Suh e Kim, 2019]. Inoltre, molti studi riportano la capacità di GLP-1RA di inibire la crescita del cancro ovarico, al seno, alla

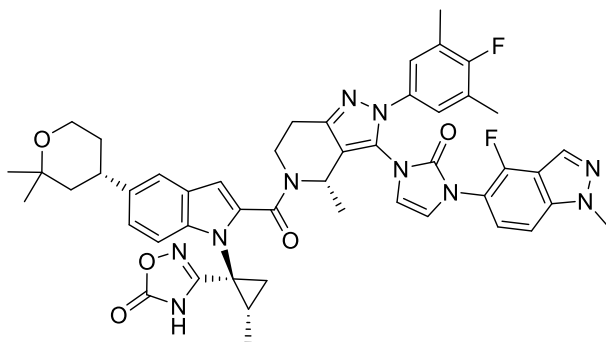
prostata e al pancreas [Kosowska et al., 2017; Zhang et al., 2019]. Tuttavia, la nostra comprensione della funzione dei GLP-1RA non è completa e sono necessarie ulteriori ricerche, compresi studi clinici a lungo termine e di grandi dimensioni, per valutare correttamente la relazione causale tra GLP-1RA e lo sviluppo e la progressione di vari tumori.

4. Conclusioni e prospettive future

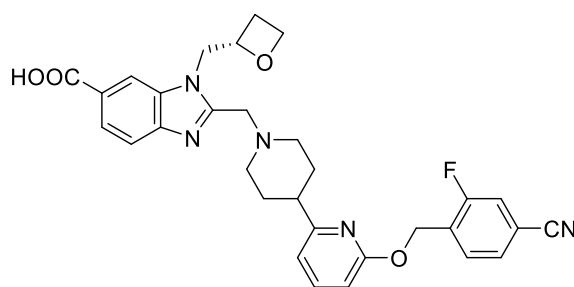
I GLP-1RA rappresentano una nuova classe di farmaci utilizzati nel trattamento di T2DM [Drab SR., 2016] in virtù della loro capacità di abbassare la pressione sanguigna, la glicemia a digiuno e i valori di HbA1c; inoltre inducono la perdita di peso ed essere associati a una bassa incidenza di ipoglicemia. I GLP-1RA sono preziosi anche nel trattamento e nella prevenzione delle malattie del sistema nervoso e cardiovascolare, dei disturbi endocrini o delle malattie metaboliche esercitando effetti neuroprotettivi, protettivi cardiovascolari e regolatori metabolici.

Tuttavia, ci sono ancora molte controversie riguardo alla tollerabilità e alle reazioni avverse dei GLP-1RA nel trattamento del diabete. Quasi tutti i trattamenti farmacologici (incluso quello con GLP-1RA) sono associati a effetti collaterali (e.g., nausea e vomito). Un altro problema emergente è che i GLP-1RA attualmente utilizzati in ambito clinico sono preparati peptidici macromolecolari biologici con alti costi di produzione che ne limitano l'applicazione clinica [Samson e Garber, 2013].

Lo sviluppo di piccole molecole come agonisti di GLP1-R offrirebbe la possibilità di somministrazione orale, evitando così il disagio delle iniezioni sottocutanee e aumentando la “compliance” dei pazienti. In tale ambito sono stati individuati i composti LY3502790 e PF-06882961 (figura 5) che rappresentano agonisti non peptidici di GLP1-R [Samson e Garber, 2013; Choe e Cho, 2021].



LY-3502790 (Orforglipron)



PF-06882961 (Danuglipron)

Figura 5. Struttura di LY3502790 e PF-06882961

PF-06882961 è un derivato benzoimidazolico sviluppato da Pfizer e sottoposto a valutazioni cliniche. Ad Aprile 2025, Pfizer stessa ha annunciato l'interruzione dello sviluppo di questo agente a causa di effetti collaterali epatici. LY3502970 (Orforglipron) è stato sviluppato da Eli Lilly e approvato da FDA nell'Aprile 2026 per il trattamento dell'obesità.

Lo sviluppo di GLP1-RA peptidici e non-peptidici costituisce il fondamento per il miglioramento delle attuali terapie contro T2DM e l'obesità e rappresenta un punto chiave per la delucidazione dei meccanismi molecolari che sottendono l'efficacia, in altre aree terapeutiche, di questa importante classe di farmaci.

Referenze

- Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* (2020) 22, 699-704.
- Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. The Potential Role of Incretin-Based Therapies for Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review of the Current Evidence. *Ther Adv Endocrinol Metab* (2021) 12, 2042018821989238.
- Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T, Poon JL, Kan H. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: a systematic literature review. *Obes Rev.* (2021) 22, e13326.
- Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A Meta-Analysis of Serious Adverse Events Reported With Exenatide and Liraglutide: Acute Pancreatitis and Cancer. *Diabetes Res Clin Pract* (2012) 98, 271–84.
- American Society of Anesthesiologists. Patients Taking Popular Medications for Diabetes and Weight Loss Should Stop Before Elective Surgery, ASA Suggests. 2023. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/patients-taking-popular-medications-for-diabetes-and-weight-loss-should-stop-before-elective-surgery>
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* (2020) 323, 548–60.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* (2019) 140, e563-e595.
- Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, Sue D Pedersen SD, Buse JB. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet* (2023) 402, 693–704.

- Athauda D, Foltynie T. The Glucagon-Like Peptide 1 (GLP) Receptor as a Therapeutic Target in Parkinson's Disease: Mechanisms of Action. *Drug Discovery Today* (2016) 21, 802–18.
- Athauda D, MacLagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampieri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbs S, Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. (2017) 390, 1664-1675.
- Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. (2013) 123, 2730-6.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. (2016) 2, 16057.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. (2007) 132, 2131–57.
- Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes*. (2004) 53, 2492–500.
- Bakbak E, Terenzi DC, Trac JZ, Teoh H, Quan A, Glazer SA, Rotstein OD, Al-Omran M, Verma S, Hess DA. Lessons from bariatric surgery: Can increased GLP-1 enhance vascular repair during cardiometabolic-based chronic disease? *Rev Endocr Metab Disord*. (2021) 22, 1171-1188.
- Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism* (2016) 65, 1183–95.
- Bartels AL, Willemsen AT, Doorduyn J, de Vries EF, Dierckx RA, Leenders KL. [11C]-PK11195 PET: quantification of neuroinflammation and a monitor of anti-inflammatory treatment in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. (2010) 16, 57-9.
- Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues-Liraglutide and Semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther* (2019) 33, 661–7.

- Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, Brix TH, Hegedüs L, Hsieh MH, Su CT, Cheng MC, Chang ZC, Lai EC, Hussain S, Chu C, Gomes T, Antoniou T, Eskander A, Bouck Z, Tadrous M, Bea S, Choi EY, Shin JY, Modig K, Talbäck M, Ljung R, Gulseth HL, Karlstad Ø, Hicks B, Pottegård A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: an international multisite cohort study. *Thyroid* (2025) 35, 69-78.
- Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* (1983) 304, 368–71.
- Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaes K, Heidrich J, Kortessmää J, Mercer A, Nielsen E, Rönnholm H, Wikström L. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* (2008) 86, 326-38.
- Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA(1c) change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* (2021) 44, 290-296.
- Bjekić-Macut J, Vukašin T, Velija-Ašimi Z, Bureković A, Zdravković M, Andrić Z, Branković M, Crevar-Marinović S, Madić T, Stanojlović O, Milutinović DV, Livadas S, Mastorakos G. Polycystic Ovary Syndrome: A Contemporary Clinical Approach. *Curr Pharm Des.* (2021) 27, 3812-3820.
- Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TDL, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* (2010) 151, 1473-1486.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* (2017) 19, 1242-1251.
- Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects

- the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* (2012) 122, 1339-53.
- Bose A, Beal MF. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurochem* (2016) 139, 216–31.
- Bramante CT, Tignanelli CJ, Dutta N, Jones E, Tamaritz L, Clark J, Melton-Meaux G, Usher M, Ikramuddin S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for Covid-19. *medRxiv* (2020) 2020.09.01.20185850.
- Brauer R, Wei L, Ma T, Athauda D, Girges C, Vijiaratnam N, Auld G, Whittlesea C, Wong I, Foltynie T. Diabetes Medications and Risk of Parkinson's Disease: A Cohort Study of Patients With Diabetes. *Brain* (2020) 143, 3067–76.
- Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupré J. Identification and Actions of Gastric Inhibitory Polypeptide. *Recent Prog Horm Res* (1975) 31, 487–532.
- Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes: Role and Clinical Experience to Date. *Postgrad Med* (2020) 132, 3–14.
- Buchan AM, Polak JM, Capella C, Solcia E, Pearse AG. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man. *Histochemistry*. (1978) 56, 37–44.
- Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjaerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, Madsen KG, Schéele SG, Alanentalo T, Kirk RK, Pedersen BL, Skyggebjerg RB, Benie AJ, Strauss HM, Wahlund PO, Bjerregaard S, Farkas E, Fekete C, Søndergaard FL, Borregaard J, Hartoft-Nielsen ML, Knudsen LB. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. (2018) 10, eaar7047.
- Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, Holland MC, Gutierrez M, Stewart MW. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. (2009) 11, 498-505.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. (2003) 52, 102–10.
- Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Directions. *Alzheimers Dement* (2016) 12, 719–32.

- Camilleri M, Lupianez-Merly C. Effects of GLP-1 and other gut hormone receptors on the gastrointestinal tract and implications in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. (2024) 119, 1028-1037.
- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metab* (2013) 17, 819–37.
- Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 Receptor Agonists and Pancreatic Safety Concerns in Type 2 Diabetic Patients: Data From Cardiovascular Outcome Trials. *Endocrine* (2020) 68, 518–25.
- Castaneda D, Popov VB, Wander P, Thompson CC. Risk of suicide and self-harm is increased after bariatric surgery-a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. (2019) 29, 322-333.
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 105, e2695–709.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (2018) 67, 328–57.
- Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, Bloem CJ, An B, Galecki A, Halter JB. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* (2003) 52, 1786-91.
- Chang YF, Zhang D, Hu WM, Liu DX, Li L. Semaglutide-Mediated Protection Against Ab Correlated With Enhancement of Autophagy and Inhibition of Apoptosis. *J Clin Neurosci* (2020) 81, 234–9.
- Chen YE, Drucker DJ. Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem*. (1997) 272, 4108–15.
- Chia CW, Carlson OD, Kim W, Shin YK, Charles CP, Kim HS, Melvin DL, Egan JM. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. (2009) 58, 1342-9.
- Choe HJ, Cho YM. Peptidyl and Non-Peptidyl Oral Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Endocrinol Metab (Seoul)* (2021) 36, 22–9.

- Chow LS, Mashek DG, Wang Q, Shepherd SO, Goodpaster BH, Dubé JJ. Effect of Acute Physiological Free Fatty Acid Elevation in the Context of Hyperinsulinemia on Fiber Type-Specific IMCL Accumulation. *J Appl Physiol* (2017) 123, 71–8.
- Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*. (2011) 60, 3103–9.
- Chuffa LG, Lupi Júnior LA, da Maia Lima AF. Sex Steroid Receptors and Apoptosis-Related Proteins are Differentially Expressed in Polycystic Ovaries of Adult Dogs. *Tissue Cell* (2016) 48, 10–7.
- Cooper DH, Ramachandra R, Ceban F, Di Vincenzo JD, Rhee TG, Mansur RB, Teopiz KM, Gill H, Ho R, Cao B, Lui LMW, Jawad MY, Arsenault J, Le GH, Ramachandra D, Guo Z, McIntyre RS. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *J Psychiatr Res*. (2023) 164, 80-89.
- Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care*. (2022) 28, S288-S296.
- Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. (2018) 18, 3-14.
- Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. (1978) 14, 15–24.
- Creutzfeldt W. Gastrointestinal hormones and insulin secretion. *N Engl J Med*. (1973) 288, 1238–9.
- Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia*. (1979) 16, 75–85.
- Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. (2024) 7, e2350408
- Darsalia V, Klein T, Nyström T, Patrone C. Glucagon-Like Receptor 1 Agonists and DPP-4 Inhibitors: Anti-Diabetic Drugs With Anti-Stroke Potential. *Neuropharmacology* (2018) 136, 280–6.

- Darsalia V, Larsson M, Nathanson D, Klein T, Nyström T, Patrone C. Glucagon-Like Receptor 1 Agonists and DPP-4 Inhibitors: Potential Therapies for the Treatment of Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* (2015) 35, 718–23.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. (2015) 314, 687-99.
- Deacon CF, Knudsen LB, Madsen K, Wiberg FC, Jacobsen O, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia*. (1998) 41, 271–8.
- de Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia*. (2008) 51, 2263–70.
- De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* (2003) 24, 633–67.
- DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, Trautmann M, Herbert P. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. (2011) 13, 1145–54.
- Ding S, Jiang J, Zhang G, Bu Y, Zhang G, Zhao X. Resveratrol and Caloric Restriction Prevent Hepatic Steatosis by Regulating SIRT1-Autophagy Pathway and Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress in High-Fat Diet-Fed Rats. *PloS One* (2017) 12, e0183541.
- Dong Z, Zhuang Q, Ye X, Ning M, Wu S, Lu L, Wan X. Adiponectin Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Nonalcoholic Steatohepatitis via AMPK-JNK/ErK1/2-NFκB/ROS Signaling Pathways. *Front Med* (2020) 7, 546445.
- Douros A, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Etminan M, Udell JA, Azoulay L. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and the Risk of Incident Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. (2018) 41, 2330-2338.
- Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Curr Diabetes Rev* (2016) 12, 40313.

- Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1987) 84, 3434-8.
- During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med.* (2003) 9, 1173-9.
- Eftekhari S, Montazeri H, Tarighi P. Synergistic Anti-Tumor Effects of Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Along With Docetaxel on LNCaP Prostate Cancer Cell Line. *Eur J Pharmacol* (2020) 878, 173102.
- Ehses JA, Casilla VR, Doty T, Pospisilik JA, Winter KD, Demuth HU, Pederson RA, McIntosh CH. Glucose-dependent insulintropic polypeptide promotes beta-(INS-1) cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology.* (2003) 144, 4433-45.
- Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of Single and Combined Treatment With Exenatide and Metformin on Menstrual Cyclicity in Overweight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93, 2670–8.
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon- Like Peptide-1 (7-36)Amide and Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide Secretion in Response to Nutrient Ingestion in Man: Acute Post-Prandial and 24-H Secretion Patterns. *J Endocrinol* (1993) 138, 159–66.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* (1964) 24, 1076–82.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from Guinea pig pancreas. *J Biol Chem.* (1992) 267, 7402–5.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic Ovary Syndrome: Definition, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *Nat Rev Endocrinol* (2018) 14, 270–84.
- Falko JM, Crockett SE, Cataland S, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* (1975) 41, 260-5.

- Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, Brooks DJ, Edison P. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement.* (2015) 11, 608-21.
- Fang X, Du Z, Duan C, Zhan S, Wang T, Zhu M, Shi J, Meng J, Zhang X, Yang M, Zuo Y. Beinaaglutide shows significantly beneficial effects in diabetes/obesity-induced nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mouse model. *Life Sci.* (2021) 270, 118966.
- Fang Y, Ji L, Zhu C, Xiao Y, Zhang J, Lu J, Yin J, Wei L. Liraglutide Alleviates Hepatic Steatosis by Activating the TFEB-Regulated Autophagy-Lysosomal Pathway. *Front Cell Dev Biol.* (2020) 8, 602574.
- Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology.* (2002) 143, 4397-408.
- FDA U. Rybelsus prescribing information. USA: FDA (2020). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf.
- Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) 90, 5991-7.
- Finan B, Ma T, Ottaway N, Müller TD, Habegger KM, Heppner KM, Kirchner H, Holland J, Hembree J, Raver C, Lockie SH, Smiley DL, Gelfanov V, Yang B, Hofmann S, Bruemmer D, Drucker DJ, Pfluger PT, Perez-Tilve D, Gidda J, Vignati L, Zhang L, Hauptman JB, Lau M, Brecheisen M, Uhles S, Riboulet W, Hainaut E, Sebokova E, Conde-Knape K, Konkar A, DiMarchi RD, Tschöp MH. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med.* (2013) 5, 209ra151.
- Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, Tschöp MH, Schmitt C, Owen K, Christensen RH, DiMarchi RD. The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* (2017) 26, 343-352.
- Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* (2021) 385, 503-515.

- Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. (2018) 392, 2180-2193.
- Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The Effect of Semaglutide 2.4 Mg Once Weekly on Energy Intake, Appetite, Control of Eating, and Gastric Emptying in Adults With Obesity. *Diabetes Obes Metab* (2021) 23, 754–62.
- Fujita Y, Asadi A, Yang GK, Kwok YN, Kieffer TJ. Differential processing of proglucose-dependent insulinotropic polypeptide in gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. (2010) 298, G608–14.
- Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, Helms HCC, Jeppesen JF, John LM, Pyke C, Nøhr J, Lu TT, Poley-Wolf J, Prevot V, Raun K, Simonsen L, Sun G, Szilvász-Szabó A, Willenbrock H, Secher A, Knudsen LB, Hogendorf WFJ. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. (2020) 5, e133429.
- Gadde KM, Atkins KD. The Limits and Challenges of Antiobesity Pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. (2020) 21, 1319–28.
- Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, Xu L. The Glucagon Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats With Diet-Induced Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull* (2015) 38, 694–702.
- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. (2022) 28, 2083-2091.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. (2016) 22, 1-203.

- Gaskin CJ, Cooper K, Stephens LD, Peeters A, Salmon J, Porter J. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity published internationally: a scoping review. *Obes Rev.* (2024) 25, 13700.
- Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to Diabetes and From Diabetes to NASH: Mechanisms and Treatment Options. *JHEP Rep* (2019) 1, 312–28.
- Gebremedhn S, Salilew-Wondim D, Hoelker M, Rings F, Neuhoﬀ C, Tholen E, Schellander K, Tesfaye D. MicroRNA-183-96-182 Cluster Regulates Bovine Granulosa Cell Proliferation and Cell Cycle Transition by Coordinately Targeting Foxo1. *Biol Reprod* (2016) 94, 127.
- Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT, Probstfield J, Riddle MC, Rydén L, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Avezum A, Basile J, Conget I, Cushman WC, Hancu N, Hanefeld M, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Muñoz EG, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. The Eﬀect of Dulaglutide on Stroke: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020) 8,106–14.
- Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon Like Peptide-1 Receptor Expression in the Human Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97,121–31.
- Gilman CP, Perry T, Furukawa K, Grieg NH, Egan JM, Mattson MP. Glucagon-Like Peptide 1 Modulates Calcium Responses to Glutamate and Membrane Depolarization in Hippocampal Neurons. *J Neurochem* (2003) 87,1137–44.
- Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, Bokvist K, Brenner M, Koester A, Porksen N, Etgen G, Bumol T. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev.* (2010) 26,287–96.
- Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Göke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* (1993) 268,19650–5.
- Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, García-de-Lucas MD, Núñez J, Obaya JC, Soler MJ, Górriz JL, Rubio-Herrera MA. Clinical recommendations to manage

- gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med.* (2022) 12, 145.
- Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, Bækdal TA. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* (2019) 58, 781–91.
- Grauslund J, Taha AA, Molander LD, Kawasaki R, Möller S, Højlund K, Stokholm L. Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes. *Int J Retina Vitreous.* (2024) 10, 97.
- Gribsholt SB, Thomsen RW, Farkas DK, Sørensen HT, Richelsen B, Svensson E. Changes in prescription drug use after gastric bypass surgery: a nationwide cohort study. *Ann Surg.* (2017) 265,757-765.
- Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d’Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front neurosci* (2019) 13, 1112.
- Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev.* (2007) 28, 84–116.
- Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, Harindhanavudhi T, Sultan S, Singh S, Davitkov P. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology.* (2022) 163, 1198-1225.
- Gudin B, Ladhari C, Robin P, Laroche ML, Babai S, Hillaire-Buys D, Faillie JL. Incretin-based drugs and intestinal obstruction: a pharmacovigilance study. *Therapie.* (2020) 75, 641-647.
- Gudzune KA, Kushner RF. Medications for obesity: a review. *JAMA.* (2024) 332, 571-584.
- Gumbs AA. Obesity, Pancreatitis, and Pancreatic Cancer. *Obes Surg* (2008) 18, 1183–7.
- Halawi H, Khemani D, Eckert D, O’Neill J, Kadouh H, Grothe K, Clark MM, Burton DD, Vella A, Acosta A, Zinsmeister AR, Camilleri M. Effects of Liraglutide on Weight, Satiety, and Gastric Functions in Obesity: A Randomised, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* (2017) 2, 890–9.

- Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinninger A, Doshi J, Birudaraju D, Budoff MJ. Effect of Semaglutide on Coronary Atherosclerosis Progression in Patients with Type II Diabetes: Rationale and Design of the Semaglutide Treatment on Coronary Progression Trial. *Coron Artery Dis* (2020) 31, 306–14.
- Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 Mimetics Developed to Treat Type 2 Diabetes Promote Progenitor Cell Proliferation in the Brain. *J Neurosci Res* (2011) 89, 481–9.
- Han WN, Hölscher C, Yuan L, Yang W, Wang XH, Wu MN, Qi JS. Liraglutide Protects Against Amyloid- β Protein-Induced Impairment of Spatial Learning and Memory in Rats. *Neurobiol Aging* (2013) 34, 576–88.
- Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a Stroke? *BMJ* (2015) 350, 56.
- Hankey GJ. Stroke. *Lancet* (2017) 389, 641–54.
- Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1-(7-36) Amide is Transformed to Glucagon-Like Peptide-1-(9-36)Amide by Dipeptidyl Peptidase IV in the Capillaries Supplying the L Cells of the porcine Intestine. *Endocrinology* (1999) 140, 5356–63.
- Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer Risk Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes: Disentangling True Associations, Detection Bias, and Reverse Causation. *Diabetes Care* (2015) 38, 264–70.
- Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2020) 43, 1352–5.
- Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol.* (2024) 142, 732-739.
- He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Wei Li, Zhang H. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* (2022) 182,513-519.
- He Q, Sha S, Sun L, Zhang J, Dong M. GLP-1 Analogue Improves Hepatic Lipid Accumulation by Inducing Autophagy via AMPK/mTOR Pathway. *Biochem Biophys Res Commun* (2016) 476, 196–203.

- He W, Yu S, Wang L, He M, Cao X, Li Y, Xiao H. Exendin-4 Inhibits Growth and Augments Apoptosis of Ovarian Cancer Cells. *Mol Cell Endocrinol* (2016) 436, 240–9.
- Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Coskun T, Thomas MK, Mather KJ, Haupt A, Milicevic Z. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2022) 10, 418-429.
- Henderson K, Sloan CE, Bessesen DH, Arterburn D. Effectiveness and safety of drugs for obesity. *BMJ.* (2024) 384, 072686.
- Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists. *JAMA* (2019) 321, 1457–8.
- Hölscher C. Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists Show Neuroprotective Effects in Alzheimer's and Parkinson's Disease Models. *Neuropharmacology* (2018) 136, 251–9.
- Holst JJ, Gromada J, Nauck MA. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia.* (1997) 40, 984–6.
- Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* (2011) 34, 251–7.
- Hu W, Song R, Cheng R. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2022) 13, 927859.
- Huang J, Liu Y, Cheng L, Li J, Zhang T, Zhao G, Zhang H. Glucagon-Like Peptide- 1 Cleavage Product GLP-1(9-36) Reduces Neuroinflammation From Stroke via the Activation of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor in Astrocytes. *Eur J Pharmacol* (2020) 887, 173581.
- Huang J, Zhao J, Geng X, Chu W, Li S, Chen ZJ, Du Y. Long non-Coding RNA Inc-CCNL1-3:1 Promotes Granulosa Cell Apoptosis and Suppresses Glucose Uptake in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Ther Nucleic Acids* (2020) 23, 614–28.
- Isacson R, Nielsen E, Danneus K, Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Wikström L. The Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Exendin-4 Improves Reference Memory Performance and Decreases Immobility in the Forced Swim Test. *Eur J Pharmacol* (2011) 650, 249–55.

- Jankovic J, Tan EK. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2020) 91, 795–808.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, M, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. (2022) 387, 205-216.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith Jr SC, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. (2014) 63, 2985-3023.
- Ji C, Xue GF, Li G, Li D, Hölscher C. Neuroprotective Effects of Glucose- Dependent Insulinotropic Polypeptide in Alzheimer's Disease. *Rev Neurosci* (2016) 27, 61–70.
- Kadoun H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, Vella A, Acosta A, Camilleri M. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults With Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 105, 1552–63.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's Disease. *Lancet* (2015) 386, 896–912.
- Kanda R, Hiraie H, Wada-Hiraie O, Ichinose T, Nagasaka K, Sasajima Y, Ryo E, Fujii T, Osuga Y, Ayabe T. Expression of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor and Its Role in Regulating Autophagy in Endometrial Cancer. *BMC Cancer* (2018) 18, 657.
- Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. (2022) 65, 1251-1261.
- Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Stamati A, Kakotrichi P, Liakos A, Vasilakou D, Kakaletsis N, Tsapas A, Bekiari E. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network

- meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. (2024) 67, 1206-1222.
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. (2020) 382, 2117–28.
- Kelly P, McClean PL, Ackermann M, Konerding MA, Hölscher C, Mitchell CA. Restoration of Cerebral and Systemic Microvascular Architecture in APP/ PS1 Transgenic Mice Following Treatment With Liraglutide™. *Microcirculation* (2015) 22, 133–45.
- Khoo TK, Lin J. Once-Weekly Semaglutide in Adults With Overweight or Obesity. *N Engl J Med* (2021) 385, 4.
- Kim DM, Chu SH, Kim S, Park YW, Kim SS. Fc fusion to glucagon-like peptide- 1 inhibits degradation by human DPP-IV, increasing its half-life in serum and inducing a potent activity for human GLP-1 receptor activation. *BMB Rep*. (2009) 42, 212–6.
- Kim S, Moon M, Park S. Exendin-4 Protects Dopaminergic Neurons by Inhibition of Microglial Activation and Matrix Metalloproteinase-3 Expression in an Animal Model of Parkinson's Disease. *J Endocrinol* (2009) 202, 431–9.
- Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem*. (2005) 280, 22297-307.
- Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. (2003) 52, 380–6.
- Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, Leufkens HGM, Croes S, Neef C, de Vries F, Driessen JHM. Use of Incretin Agents and Risk of Pancreatic Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Obes Metab* (2016) 18,258–65.
- Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. (2023) 402, 705–19.

- Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, Thøgersen H, Wilken M, Agersø H. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem.* (2000) 43, 1664–9.
- Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* (2005) 62, 173–81.
- Koprich JB, Kalia LV, Brotchie JM. Animal Models of α -Synucleinopathy for Parkinson Disease Drug Development. *Nat Rev Neurosci* (2017) 18, 515–29.
- Kosowska A, Gallego-Colon E, Garczorcz W, Kłyach-Ratuszny A, Aghdam MRF, Wozniak M, Witek A, Wróblewska-Czech A, Cygal A, Wojnar J, Francuz T. Exenatide Modulates Tumor-Endothelial Cell Interactions in Human Ovarian Cancer Cells. *Endocr Connect* (2017) 6, 856–65.
- Krstrup T, Saurbrey N, Moody AJ, Köhl C, Madsbad S. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism.* (1987) 36, 677–82.
- Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* (1987) 2, 1300-4.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JVC. Cardiovascular, Mortality, and Kidney Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and MetaAnalysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2019) 7, 776–85.
- Kubota A, Yamada Y, Hayami T, Yasuda K, Someya Y, Ihara Y, Kagimoto S, Watanabe R, Taminato T, Tsuda K, Seino Y. Identification of two missense mutations in the GIP receptor gene: a functional study and association analysis with NIDDM: no evidence of association with Japanese NIDDM subjects. *Diabetes.* (1996) 45, 1701–5.
- Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* (2017) 10, 401– 8.
- Larsen PJ. Mechanisms Behind GLP-1 Induced Weight Loss. *Br J Diabetes Vasc Dis* (2008) 8, 34–41.
- Larsson M, Lietzau G, Nathanson D, Östenson CG, Mallard C, Johansson ME, Nyström T, Patrone C, Darsalia V. Diabetes Negatively Affects Cortical and

- Striatal GABAergic Neurons: An Effect That is Partially Counteracted by Exendin-4. *Biosci Rep* (2016) 36, 00421.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* (2015) 149, 379–88.
- Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K, Knudsen LB, McGuire J, Steensgaard DB, Strauss HM, Gram DX, Knudsen SM, Nielsen FS, Thygesen P, Reedtz-Runge S, Kruse T. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* (2015) 58, 7370–80.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ.* (2014) 348, 2366.
- Liu H, Zhan YL, Luo GJ, Zou LL, Li Y, Lu HY. Liraglutide and Insulin Have Contrary Effects on Adipogenesis of Human Adipose-Derived Stem Cells via Wnt Pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes* (2020) 13, 3075–87.
- Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2024) 15, 1431292.
- Liu W, Jalewa J, Sharma M, Li G, Li L, Hölscher C. Neuroprotective Effects of Lixisenatide and Liraglutide in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience* (2015) 303, 42–50.
- Lv X, Dong Y, Hu L, Lu F, Zhou C, Qin S. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs) for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review. *Endocrinol Diabetes Metab* (2020) 3, 00163.
- Lynn FC, Thompson SA, Pospisilik JA, Ehses JA, Hinke SA, Pamir N, McIntosh CH, Pederson RA. A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J.* (2003) 17, 91-3.
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* (2016) 18, 317–32.
- Maida A, Hansotia T, Longuet C, Seino Y, Drucker DJ. Differential importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice. *Gastroenterology.* (2009) 137, 2146–57.

- Malini NA, Roy George K. Evaluation of Different Ranges of LH:FSH Ratios in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) - Clinical Based Case Control Study. *Gen Comp Endocrinol* (2018) 260, 51–7.
- Mao D, Cao H, Shi M, Wang CC, Kwong J, Li JJX, Hou Y, Ming X, Lee HM, Tian XY, Wong CK, Chow E, Kong APS, Lui VWY, Chan PKS, Chan JCN. Increased Co-Expression of PSMA2 and GLP-1 Receptor in Cervical Cancer Models in Type 2 Diabetes Attenuated by Exendin-4: A Translational Case-Control Study. *EBioMedicine* (2021) 65, 103242.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2016) 375, 1834-1844.
- Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: an updated meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* (2024) 71, 124-132.
- McClellan PL, Hölscher C. Liraglutide Can Reverse Memory Impairment, Synaptic Loss and Reduce Plaque Load in Aged APP/PS1 Mice, a Model of Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology* (2014) 76, 57–67.
- McClellan PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The Diabetes Drug Liraglutide Prevents Degenerative Processes in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* (2011) 31, 6587–94.
- Mcintyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* (1964) 2, 20–1.
- Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckler D, Schmidt WE, Gallwitz B. Secretion, Degradation, and Elimination of Glucagon-Like Peptide 1 and Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients With Chronic Renal Insufficiency and Healthy Control Subjects. *Diabetes* (2004) 53, 654–62.
- Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epiphenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes.* (2010) 59, 1117–25.
- Meier JJ. GLP-1 Receptor Agonists for Individualized Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nat Rev Endocrinol* (2012) 8, 728–42.
- Mirabelli M, Chiefari E, Tocci V, Caroleo P, Giuliano S, Greco E, Raúl LM, Puccio L, Foti DP, Aversa A, Brunetti A. Clinical Effectiveness and Safety of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide as Add-On to Metformin or Metformin Plus

- Insulin Secretagogues in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Med* (2021) 10, 985.
- Moiz A, Fillion KB, Toutounchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, Eisenberg MJ. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med.* (2025) 178, 199-217.
- Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J, Evans DJ, Menon S, Wyse R, Emsley HC. GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* (2020) 7, 012990.
- Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* (2017) 28, 88–103.
- Nassar NN, Al-Shorbagy MY, Arab HH, Abdallah DM. Saxagliptin: A Novel Antiparkinsonian Approach. *Neuropharmacology* (2015) 89, 308–17.
- Natarajan K, Xie Y, Baer MR, Ross DD. Role of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Cancer Drug Resistance. *Biochem Pharmacol* (2012) 83, 1084–103.
- Nauck M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes.* (2011) 60, 3103-9.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hübner M, Schmiegeler WH. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* (2002) 87, 1239–46.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* (1993) 91, 301-7.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* (2021) 384, 1113–24.

- Nie ZJ, Zhang YG, Chang YH, Li QY, Zhang YL. Exendin-4 Inhibits Glioma Cell Migration, Invasion and Epithelial-to-Mesenchymal Transition Through GLP-1R/Sirt3 Pathway. *BioMed Pharmacother.* (2018) 106, 13649.
- Nishimoto I, Okamoto T, Matsuura Y, Takahashi S, Okamoto T, Murayama Y, Ogata E. Alzheimer Amyloid Protein Precursor Complexes With Brain GTP- Binding Protein G(o). *Nature* (1993) 362, 75–9.
- Nomiyama T, Kawanami T, Irie S, Hamaguchi Y, Terawaki Y, Murase K, Tsutsumi Y, Nagaishi R, Tanabe M, Morinaga H, Tanaka T, Mizoguchi M, Nabeshima K, Tanaka M, Yanase T. Exendin-4, a GLP-1 Receptor Agonist, Attenuates Prostate Cancer Growth. *Diabetes* (2014) 63, 3891–905.
- Novikoff A, O'Brien SL, Bernecker M, Grandl G, Kleinert M, Knerr PJ, Stemmer K, Klingenspor M, Zeigerer A, DiMarchi R, Tschöp MH, Finan B, Calebiro D, Müller TD. Spatiotemporal GLP-1 and GIP receptor signaling and trafficking/recycling dynamics induced by selected receptor mono- and dual-agonists. *Mol Metab.* (2021) 49, 101181.
- Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol (Torino).* (2023) 48, 206-213.
- Ørgaard A, Holst JJ. The role of somatostatin in GLP-1-induced inhibition of glucagon secretion in mice. *Diabetologia.* (2017) 60, 1731–9.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes Mellitus and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* (1999) 53, 1937–42.
- Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med.* (2021) 2, 100387.
- Pajares M, Rojo A I, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* (2020) 9, 1687.
- Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, Stylianou CS. Liraglutide: New Perspectives for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Drug Investig* (2020) 40, 695–713.
- Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, Hveem K, Svanström H, Melbye M, Ueda P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist

- use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. *BMJ*. (2024) 385, 078225.
- Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. (1967) 46, 1954–62.
- Petit JM, Vergès B. GLP-1 Receptor Agonists in NAFLD. *Diabetes Metab* (2017) 43, 28–33.
- Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. (2018) 20, 2238–45.
- Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C, Aziz M, Zoldan M, Degobi NAH, Spiazzi BF, Lopes Junior GL, Colpani V, Gerchman F. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* (2021) 106, 912–21.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DCW, le Roux CW, Ortiz RV, Jensen CB, Wilding JPH. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. (2015) 373, 11–22.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers* (2017) 3, 17013.
- Portron A, Jadidi S, Sarkar N, DiMarchi R, Schmitt C. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 after single subcutaneous administration in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. (2017) 19, 1446–53.
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* (2014) 155, 1280–90.
- Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, Stucky NL. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med*. (2024) 184, 1056-1064.
- Rohde C, Schmitz N, Thomsen RW, Østergaard SD. Incident psycho pharmacological treatment and psychiatric hospital contact in individuals with newly developed type 2 diabetes - a register-based cohort study. *Acta Neuropsychiatr*. (2021) 33, 72-84.

- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* (2016) 37, 467–520.
- Rosenstock J, Sorli CH, Trautmann ME, Morales C, Wendisch U, Dailey G, Hompesch M, Choi IY, Kang J, Stewart J, Yoon KH. Once-Weekly Efglenatide Dose-Range Effects on Glycemic Control and Body Weight in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or Drug Naive, Referenced to Liraglutide. *Diabetes Care* (2019) 42, 1733–41.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJL. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med* (2015) 372, 1333–41.
- Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and Neurotrophic Actions of Glucagon-Like Peptide-1: An Emerging Opportunity to Treat Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *Br J Pharmacol* (2012) 166, 1586–99.
- Samson SL, Garber A. GLP-1R Agonist Therapy for Diabetes: Benefits and Potential Risks. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* (2013) 20, 87–97.
- Sanyal AJ. Past, Present and Future Perspectives in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2019) 16, 377–86.
- Sarson DL, Wood SM, Kansal PC, Bloom SR. Glucose-dependent insulinitropic polypeptide augmentation of insulin. Physiology or pharmacology? *Diabetes*. (1984) 33, 389–93.
- Sato K, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, Wang F, Shinko A, Wakamori T, Toyoshima A, Takeuchi H, Sasaki T, Sasada S, Kondo A, Borlongan CV, Matsumae M, Date I. Neuroprotective Effects of Liraglutide for Stroke Model of Rats. *Int J Mol Sci* (2013) 14, 21513–24.
- Schmitt C, Portron A, Jadidi S, Sarkar N, DiMarchi R. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose- dependent insulinitropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. (2017) 19, 1436–45.
- Scott LJ. Liraglutide: A Review of its Use in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* (2014) 74, 2161–74.
- Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med*. (2014) 127, 912-9.

- Seufert J, Gallwitz B. The Extra-Pancreatic Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Focus on the Cardiovascular, Gastrointestinal and Central Nervous Systems. *Diabetes Obes Metab* (2014) 16, 673–88.
- Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol* (2016) 34, 4261–9.
- Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Front Public Health*. (2022) 10, 996179.
- Simonsen E, Lund L, Ernst M, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S, Jørstad ØK, Gulseth HL, Karlstad Ø, Pottegård A. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Danish-Norwegian cohort study. *Diabetes Obes Metab*. (2025).
- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med* (2013) 173, 534–9.
- Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA*. (2023) 330, 1795-1797.
- Somm E, Montandon SA, Loizides-Mangold U, Gaïa N, Lazarevic V, De Vito C, Perroud E, Bochaton-Piallat ML, Dibner C, Schrenzel J, Jornayvaz FR. The GLP-1R Agonist Liraglutide Limits Hepatic Lipotoxicity and Inflammatory Response in Mice Fed a Methionine-Choline Deficient Diet. *Transl Res* (2021) 227, 75–88.
- Sørensen MS, Pottegård A, Andersen NE, Thomsen RW, Lundby C. Survey among adult users of semaglutide for weight loss in Denmark: user characteristics, treatment expectations and experienced effects. *Diabetes Obes Metab*. (2025) 27, 2214-2222.
- Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J* (2019) 43, 733–43.
- Suissa K, Cromer SJ, Patorno E. GLP-1 receptor agonists and gastro- intestinal adverse events. *JAMA*. (2024) 331, 884-885
- Sun Z, Li P, Wang X, Lai S, Qiu H, Chen Z, Hu S, Yao J, Shen J. GLP-1/GLP-1r Signaling Regulates Ovarian PCOS-Associated Granulosa Cells Proliferation

- and Antiapoptosis by Modification of Forkhead Box Protein O1 Phosphorylation Sites. *Int J Endocrinol* (2020) 1484321.
- Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, Haqq AM. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2022) 13, 838410.
- Tang H, Lu Y, Donahoo WT. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk for suicidal ideation and behaviors in U.S. older adults with type 2 diabetes: a target trial emulation study. *Ann Intern Med*. (2024) 177, 1004-1015.
- Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Provides Neuroprotection in Mice Transient Focal Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* (2011) 31, 1696–705.
- Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes Obes Metab*. (2025) 27, 66-88.
- Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. (2015) 38, 1089-1098.
- Thorkildsen C, Neve S, Larsen BD, Meier E, Petersen JS. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther*. (2003) 307, 490–6.
- Trümper A, Trümper K, Hörsch D. Mechanisms of mitogenic and anti-apoptotic signaling by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in beta(INS-1)-cells. *J Endocrinol*. (2002) 174, 233-46.
- Trümper A, Trümper K, Trusheim H, Arnold R, Göke B, Hörsch D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is a growth factor for beta (INS-1) cells by pleiotropic signaling. *Mol Endocrinol*. (2001) 15, 1559-70.
- Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 Diabetes and Cancer: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *BMJ* (2015) 350, 7607.
- Ubhi K, Masliah E. Alzheimer's Disease: Recent Advances and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis* (2013) 33, 85–94.
- Ueda P, Söderling J, Wintzell V. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. *JAMA Intern Med*. (2024) 184, 1301-1312.

- Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, McAdam-Marx MSC. Comparative Effectiveness of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists With Regard to 6-Month Glycaemic Control and Weight Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab* (2018) 20, 468–73.
- Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the Metabolic Syndrome to NAFLD or Vice Versa? *Dig Liver Dis* (2010) 42, 320–30.
- Verma MK, Goel R, Krishnadas N, Nemmani KVS. Targeting Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor for Neurodegenerative Disorders. *Expert Opin Ther Targets* (2018) 22, 615–28.
- Victorino DB, Nejm M, Guimarães-Marques M, Scorza FA, Scorza CA. Repurposing GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease: Current Evidence and Future Opportunities. *Pharmaceut Med* (2021) 35, 11–9.
- Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, Helmark IC, Wijayasinghe N, Larsen M. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*. (2018) 20, 889–897.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EW, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. (2021) 42, 3227–3337.
- Volz A, Göke R, Lankat-Buttgereit B, Fehmann HC, Bode HP, Göke B. Molecular cloning, functional expression, and signal transduction of the GIP-receptor cloned from a human insulinoma. *FEBS Lett*. (1995) 373, 23–9.
- Wai KM, Mishra K, Koo E, Ludwig CA, Parikh R, Mruthyunjaya P, Rahimy E. Impact of GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors on diabetic retinopathy progression: an aggregated electronic health record data study. *Am J Ophthalmol*. (2024) 265, 39–47.
- Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and 13 obesity-associated cancers in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. (2024) 7, 2421305.

- Wen S, Nguyen T, Gong M, Yuan X, Wang C, Jin J, Zhou L. An Overview of Similarities and Differences in Metabolic Actions and Effects of Central Nervous System Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1ras) and Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT-2is). *Diabetes Metab Syndr Obes* (2021) 14, 2955–72.
- Wenjing H, Shao Y, Yu Y, Huang W, Feng G, Li J. Exendin-4 Enhances the Sensitivity of Prostate Cancer to Enzalutamide by Targeting Akt Activation. *Prostate* (2020) 80, 367–75.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis MI, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, Divalentino D, Forhan M, Freedhoff Y, Gagner M, Glazer S, Grand C, Green M, Hahn M, Hawa R, Henderson R, Hong D, Hung P, Janssen I, Jacklin K, Johnson-Stoklossa C, Kemp A, Kirk S, Kuk J, Langlois MF, Lear S, McInnes A, Macklin D, Naji L, Manjoo P, Morin MP, Nerenberg K, Patton I, Pedersen S, Pereira L, Piccinini-Vallis H, Poddar M, Poirier P, Prud'homme D, Ramos Salas XR, Rueda-Clausen C, Russell-Mayhew S, Shiau J, Sherifali D, Sievenpiper J, Sockalingam S, Taylor V, Toth E, Twells L, Tytus R, Walji S, Walker L, Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. (2020) 192, 875-E891.
- Wiciński M, Socha M, Malinowski B, Wódkiewicz E, Walczak M, Górski K, Słupski M, Pawlak-Osińska K. Liraglutide and its Neuroprotective Properties-Focus on Possible Biochemical Mechanisms in Alzheimer's Disease and Cerebral Ischemic Events. *Int J Mol Sci*. (2019) 20, 1050.
- Widenmaier SB, Kim SJ, Yang GK, De Los Reyes T, Nian C, Asadi A, Seino Y, Kieffer TJ, Kwok YN, McIntosh CHS. A GIP receptor agonist exhibits beta-cell anti-apoptotic actions in rat models of diabetes resulting in improved beta-cell function and glycemic control. *PLoS One*. (2010) 5, 9590
- Xu F, Lin B, Zheng X, Chen Z, Cao H, Xu H, Liang H, Weng J. GLP-1 Receptor Agonist Promotes Brown Remodelling in Mouse White Adipose Tissue Through SIRT1. *Diabetologia* (2016) 59, 1059–69.
- Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. (1999) 48, 2270–6.

- Yang F, Ruan YC, Yang YJ, Wang K, Liang SS, Han YB, Teng XM, Yang JZ. Follicular Hyperandrogenism Downregulates Aromatase in Luteinized Granulosa Cells in Polycystic Ovary Syndrome Women. *Reproduction* (2015) 150, 289–96.
- Yang W, Wu H, Cai X, Lin C, Luo Y, Hu S, Li Z, Jiao R, Bai S, Liu G, Yang X, Ji L. Weight reduction and the risk of gallbladder and biliary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* (2024) 25, 13725.
- Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* (2024) 384, 076410.
- Yildirim Simsir I, Soyaltin UE, Cetinkalp S. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Likes Alzheimer's Disease. *Diabetes Metab Syndr* (2018) 12, 469–75.
- Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, Bodkin N, Jodka C, Hansen B. Glucose- lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes.* (1999) 48, 1026–34.
- Yu H, Rohan T. Role of the Insulin-Like Growth Factor Family in Cancer Development and Progression. *J Natl Cancer Inst* (2000) 92, 1472–89.
- Yurista SR, Eder RA, Feeley M, Kodur N, Tang WHW, Nguyen CT. A closer look at ACC/AHA and ESC guidelines for managing obesity and overweight in adults. *JACC Adv.* (2023) 2, 100570.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* (2002) 359, 824–30.
- Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2023)14, 1214334.
- Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation Between Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Obesity. *Clin Chim Acta* (2020) 502, 214–21.
- Zhang D, Ma M, Liu Y. Protective Effects of Incretin Against Age-Related Diseases. *Curr Drug Delivery* (2019) 16, 793–806.

- Zhang F, Tong Y, Su N, Li Y, Tang L, Huang L, Tong N. Weight Loss Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Mimetics on Obese/Overweight Adults Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes* (2015) 7, 329–39.
- Zhang H, Meng J, Zhou S, Liu Y, Qu D, Wang L, Li X, Wang N, Luo X, Ma X. Intranasal Delivery of Exendin-4 Confers Neuroprotective Effect Against Cerebral Ischemia in Mice. *AAPS J* (2016) 18, 385–94.
- Zhang L, Yang M, Ren H, Hu H, Boden G, Li L, Yang G. GLP-1 Analogue Prevents NAFLD in ApoE KO Mice With Diet and Acrp30 Knockdown by Inhibiting C-JNK. *Liver Int* (2013) 33, 794–804.
- Zhang L, Zhang L, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model. *Neuropeptides*. (2018) 71, 70-80.
- Zhang L, Zhang L, Li L, Hölscher C. Semaglutide is Neuroprotective and Reduces α -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* (2019) 9, 157–71.
- Zhang Y, Xu F, Liang H, Cai M, Wen X, Li X, Weng J. Exenatide Inhibits the Growth of Endometrial Cancer Ishikawa Xenografts in Nude Mice. *Oncol Rep* (2016) 35, 1340–8.
- Zhao F, Zhou Q, Cong Z, Hang K, Zou X, Zhang C, Hang K, Zou X, Zhang C, Chen Y, Dai A, Liang A, Ming Q, Wang M, Chen LN, Xu P, Chang R, Feng W, Xia T, Zhang Y, Wu B, Yang D, Zhao L, Xu HE, Wang MW. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat Commun*. (2022) 13, 1057.
- Zhao H, Wang L, Wei R, Xiu D, Tao M, Ke J, Liu Y, Yang J, Hong T. Activation of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Inhibits Tumourigenicity and Metastasis of Human Pancreatic Cancer Cells via PI3K/Akt Pathway. *Diabetes Obes Metab* (2014) 16, 850–60.
- Zhao H, Wei R, Wang L, Tian Q, Tao M, Ke J, Liu Y, Hou W, Zhang L, Yang J, Hong T. Activation of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Inhibits Growth and Promotes Apoptosis of Human Pancreatic Cancer Cells in a cAMP-Dependent Manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2014) 306, 1431–41.

- Zhao HJ, Jiang X, Hu LJ, Yang L, Deng LD, Wang YP, Ren ZP. Activation of GLP-1 Receptor Enhances the Chemosensitivity of Pancreatic Cancer Cells. *J Mol Endocrinol* (2020) 64:103–13.
- Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2021) 12, 721135.
- Zheng D, Li N, Hou R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med*. (2023) 21, 40.
- Zheng X, Xu F, Liang H, Cao H, Cai M, Xu W, Weng J. SIRT1/HSF1/HSP Pathway is Essential for Exenatide-Alleviated, Lipid-Induced Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress. *Hepatology* (2017) 66, 809–24.
- Zhou M, Chen S, Peng P, Gu Z, Yu J, Zhao G, Deng Y. Dulaglutide Ameliorates STZ Induced AD-Like Impairment of Learning and Memory Ability by Modulating Hyperphosphorylation of Tau and NFs Through GSK3b. *Biochem Biophys Res Commun* (2019) 511, 154–60.
- Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y, Ruan Y, Xu A. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-Induced Apoptosis Through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep* (2016) 6, 26859.