

OMNIA

EFEITOS TERAPÊUTICOS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1: UM ESTUDO DE REVISÃO

THERAPEUTIC EFFECTS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS:

A REVIEW

Centro Universitário de Adamantina

Revista OMNIA Saúde

ISSN 1806-6763 | e-ISSN: 2236-188X

<https://doi.org/10.69719/ros.v8.862>

Felipe Moraes Gonçalves ^{1*},
Flávia de Souza Araújo^{*1},
Gustavo Fukuyama Barbosa¹,
Caio Leonardo Zanatta Presoto¹,
Taiane Priscila Gardizani¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:

flaviadallas97@gmail.com

Recebido em: 15/07/2025

Aceito em: 22/09/2025

Resumo: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) representam uma abordagem terapêutica inovadora para o manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras doenças metabólicas, uma vez que atuam estimulando a secreção de insulina de maneira glicose-dependente. A partir do estudo de seu mecanismo de ação foi possível evidenciar benefícios em diferentes sistemas como endócrino, gastrointestinal, cardiovascular e renal. Dessa maneira, o presente estudo abordou os efeitos terapêuticos dos agonistas do receptor do GLP-1, com foco nos sistemas acima mencionados, com o propósito de sintetizar os principais resultados sobre o controle glicêmico e a prevenção de comorbidades para pacientes com DM2.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1; Ozempic; Semaglutida.

Abstract: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a novel therapeutic class for managing type 2 diabetes mellitus (T2DM) and other metabolic disorders. They function by stimulating insulin secretion in a glucose-dependent manner. Studies of their mechanism of action have also revealed benefits across multiple organ systems, including the endocrine, gastrointestinal, cardiovascular, and renal systems. Accordingly, the present study reviews the therapeutic effects of GLP-1 receptor agonists, focusing on these systems, to synthesize the key findings on glycemic control and comorbidity prevention in patients with T2DM.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; Ozempic; Semaglutide.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o crescente avanço na pesquisa sobre hormônios gastrointestinais trouxe importantes inovações para o tratamento de doenças metabólicas e, especialmente, para o manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre esses hormônios, o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) tem se destacado por seus efeitos fisiológicos e terapêuticos. O GLP-1 é um hormônio incretínico, produzido principalmente nas células L do intestino delgado em resposta à ingestão de nutrientes, especialmente carboidratos e gorduras.¹ A associação de agonistas do receptor do GLP-1 para o tratamento do DM2 representou um marco no desenvolvimento de terapias que combinam controle glicêmico e benefícios adicionais, como a redução do peso

corporal e a proteção cardiovascular.¹ Atualmente, esses agonistas vêm sendo amplamente estudados e utilizados para o tratamento da obesidade, expandindo sua aplicabilidade e consolidando-os como ferramentas versáteis e seguras na abordagem de comorbidades metabólicas.² Estudos recentes demonstraram que pacientes em uso de agonistas do GLP-1 apresentam não só a melhoria do controle glicêmico, mas também cursam com uma redução significativa nos eventos cardiovasculares, como infarto e acidente vascular cerebral.^{3,4,5}

O presente trabalho tem como objetivo central explorar as propriedades farmacológicas dos agonistas do receptor do GLP-1, a partir dos seus efeitos terapêuticos nos sistemas endócrino, gastrointestinal, cardiovascular e renal em pacientes com DM2, com o propósito de sintetizar o conhecimento atual sobre o impacto desses fármacos no controle glicêmico e na prevenção de comorbidades.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão de literatura fundamenta-se em uma busca sistemática de artigos científicos realizada na plataforma PubMed. A pesquisa incluiu publicações datadas entre janeiro de 2017 e junho de 2025, pesquisadas nos idiomas inglês, espanhol e português com os descritores: "Agonistas do receptor GLP-1", "Ozempic", "Semaglutide", "Liraglutide", "Dulaglutide", "Exenatide" e "Tirzepatide". O objetivo

da investigação foi avaliar os efeitos terapêuticos dos agonistas do receptor de GLP-1 nos sistemas endócrino, gastrointestinal, cardiovascular e renal.

Inicialmente, realizou-se a seleção dos artigos originais na plataforma por meio da leitura dos títulos. Em seguida, fez-se a leitura dos resumos dos artigos previamente selecionados. Aqueles associados ao tema central da revisão e aos objetivos do estudo passaram para a fase de leitura completa.

Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem os efeitos terapêuticos dos agonistas do receptor GLP-1 frente aos sistemas mencionados anteriormente. Os critérios de exclusão abrangeram artigos de revisão, textos incompletos, artigos publicados em outros períodos, publicações em livros, teses e artigos que não incluíssem os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial na plataforma resultou em um total de 154 artigos. Após a remoção de duplicatas, 125 artigos foram selecionados para a triagem de títulos e resumos, dos quais 60 foram excluídos por não se alinharem ao tema central. Os 65 artigos restantes foram lidos na íntegra. Desses, 25 foram excluídos por serem artigos de revisão, terem textos incompletos ou não atenderem plenamente aos critérios de inclusão. Ao final do processo, a amostra elegível foi composta por 40 artigos, que foram utilizados como base para esta revisão.

Modulação Metabólica e Hormonal realizada pelos Agonistas do GLP-1

Os agonistas do receptor do GLP-1 têm se destacado por seus efeitos proeminentes no sistema endócrino, com particular relevância para o controle glicêmico. A ativação desses receptores estimula a secreção de insulina de maneira dependente da glicose e, concomitantemente, inibe a secreção de glucagon. Estes são mecanismos fundamentais para a regulação da homeostase glicêmica em pacientes com DM2. Adicionalmente, esses fármacos promovem uma melhora significativa nos níveis de hemoglobina glicada, atenuando as flutuações glicêmicas de forma eficaz, sem induzir episódios de hipoglicemia clinicamente relevantes.¹

Outro aspecto importante reside na potencial preservação da função das células beta pancreáticas. Evidências de estudos pré-clínicos sugerem que os análogos do GLP-1 podem inibir a apoptose das células produtoras de insulina, o que poderia retardar a progressão para o DM2.² Além da sua ação pancreática, os análogos do GLP-1 exercem influência

sobre o eixo hipotálamo-hipófise, modulando hormônios como o peptídeo YY e a leptina. Essa interação resulta na promoção da saciedade e na redução do apetite, o que contribui de forma substancial para a perda de peso em pacientes com obesidade.⁶ Evidências científicas demonstram que a semaglutida, um análogo do GLP-1, induz reduções ponderais expressivas, com perdas médias de até 16% em indivíduos obesos, o que evidencia seu considerável potencial terapêutico para a obesidade.⁷ Ademais, a semaglutida revelou-se eficaz na atenuação da esteatohepatite não alcoólica, com melhora observada na esteatose hepática e na inflamação, o que ressalta seu papel hepatoprotetor.⁷ A eficácia desta classe no manejo do peso corporal é um de seus maiores diferenciais. A liraglutida, por exemplo, demonstrou não apenas promover a perda de peso sustentada, mas também reduzir significativamente o risco de progressão para diabetes tipo 2 em indivíduos com pré-diabetes, consolidando seu papel na prevenção da doença.⁸ Essa ação metabólica se estende ao fígado, onde a liraglutida provou ser eficaz na melhora de marcadores de esteatohepatite não alcoólica (NASH).⁹ Estudos mais aprofundados revelaram que parte desse efeito hepatoprotetor pode ser atribuído a mecanismos celulares complexos, como a inibição da ferroptose, um tipo de morte celular programada ligada ao estresse oxidativo.¹⁰ Aplicações terapêuticas emergentes também são exploradas, como o potencial da liraglutida na aceleração da cicatrização de feridas diabéticas.¹¹

O principal mecanismo por trás da perda de peso é a modulação do apetite no sistema nervoso central, resultando em menor ingestão calórica.¹² A evolução terapêutica desta classe culminou no desenvolvimento de agonistas duplos, como a tirzepatida, que atua simultaneamente nos receptores de GLP-1 e GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose). Esta abordagem dual demonstrou uma eficácia superior tanto no controle glicêmico quanto na redução de peso corporal em comparação com agonistas seletivos de GLP-1, representando a fronteira atual no tratamento do DM2 e da obesidade.¹³

Efeitos Gástricos produzidos pelos Agonistas do GLP-1

Muito se discute sobre os efeitos do GLP-1 e seus análogos sobre a fisiologia gástrica no contexto do diabetes mellitus e da obesidade e seus mecanismos de ação e terapêuticos.¹⁴

Entre os efeitos gerados pelos agonistas do receptor do GLP-1 no trato gastrointestinal (TGI) o esvaziamento gástrico é de suma importância, pois diminui a velocidade com que os carboidratos da alimentação cheguem ao intestino delgado, o que torna a liberação da insulina mais estável e eficaz diminuindo assim a glicemia capilar pós-prandial.¹⁵ Além disso, o atraso no esvaziamento gástrico favorece a retenção de alimentos no TGI promovendo a saciedade, uma vez que os análogos do GLP-1 bloqueiam a ação de hormônios como a motilina e a grelina.²

A ativação dos receptores do GLP-1 presentes no sistema nervoso entérico da mucosa intestinal causa uma inibição da musculatura lisa gastrointestinal, diminuindo as ondas peristálticas. Esse sistema age também nos esfíncteres, aumentando o seu tônus, o que cria uma resistência ao esvaziamento gástrico.^{2,6} Além disso, foi visto que quando ocorre um aumento dos agonistas do GLP-1 no organismo há uma diminuição da liberação de acetilcolina, substância fundamental para o esvaziamento gástrico, uma vez que este neurotransmissor tem o potencial de modular a musculatura lisa do TGI.

Dessa maneira, a junção de todos esses mecanismos propicia o retardamento do esvaziamento gástrico e, consequentemente, os receptores de distensão do estômago são ativados gerando uma sensação de plenitude, fatores que contribuem para a perda de peso.^{2,16}

Efeitos dos Agonistas do GLP-1 sobre o Sistema Cardiovascular

O uso de semaglutida vem sendo indicado, de maneira segura, para o tratamento de obesidade e DM2, uma vez que a presença de diabetes associada à dislipidemia eleva sobremaneira os riscos para ocorrência de eventos cardiovasculares.^{3,17,18}

Foi demonstrado que a semaglutida pouco interfere na frequência cardíaca e que não está relacionada com a manifestação de arritmias, o que torna os análogos do GLP-1 importantes protetores cardíacos.¹⁹ Ainda, foi visto que pacientes em uso de agonistas do GLP-1 apresentaram redução da pressão arterial (PA) devido a sua ação direta no endotélio, a partir do aumento da atividade da óxido nítrico sintase endotelial e simultâneo aumento da produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador.²⁰ Dessa maneira, ocorre uma redução da pós-carga, o que, consequentemente, diminui a demanda energética do miocárdio e proporciona efeitos benéficos na PA, melhorando a perfusão

tecidual e reduzindo o esforço necessário para o bombeamento do sangue.

Benefícios dos Agonistas do GLP-1 na Função Renal e Nefropatia Diabética

Aproximadamente 40% dos pacientes com DM2 desenvolve doença renal diabética, destacando a nefropatia diabética como principal complicação renal.²¹ Os agonistas do GLP-1 têm mostrado benefícios significativos no controle dos fatores de risco para a doença renal crônica, especialmente para esses pacientes.

Em estágios iniciais da nefropatia diabética, ocorre uma dilatação excessiva da arteríola aferente, o que aumenta o fluxo sanguíneo para o glomérulo e eleva a pressão intraglomerular, resultando em hiperfiltração e dano progressivo. A semaglutida atua como um regulador sobre essa arteríola, fazendo uma vasoconstrição leve de forma controlada da artéria aferente assim, normalizando a pressão intraglomerular. Além disso, modulam a função tubular ao inibir o cotransportador sódio-hidrogênio tipo 3 no túbulo proximal, fazendo com que menos sódio seja reabsorvido e, consequentemente, mais sódio seja excretado na urina, o que promove a eliminação de água e reduz o volume de líquido corporal, auxiliando no controle da pressão arterial sistêmica.^{21,22} Dessa forma, os agonistas do GLP-1 não apenas controlam a diabetes, mas também promovem a proteção renal, representando uma opção terapêutica eficaz para pacientes com DM2.

Foi visto também que a semaglutida reduz significativamente a taxa anual de declínio da taxa de filtração glomerular estimada em pacientes com alterações dos níveis da função renal, assim como reduz a relação albumina-creatinina urinária, um marcador importante de dano renal, contribuindo para a estabilização da função renal, o que reforça seu potencial efeito nefroprotetor.^{23,24}

Quadro 1: Resumo dos 40 Artigos Selecionados para a Revisão

Ref	Autor Principal e Ano	Título do Artigo	Foco Principal (Inferido do Título)
1	Müller TD et al., 2019	Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).	Revisão geral sobre o GLP-1
2	Jalleh RJ et al., 2024	Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists...	Efeitos gastrointestinais
3	Nauck MA & Quast DR, 2021	Cardiovascular safety and benefits of semaglutide...	Segurança e benefícios cardiovasculares
4	Marso SP et al., 2016	Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.	Benefícios cardiovasculares (Liraglutida)
5	Gerstein HC et al., 2019	Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes...	Benefícios cardiovasculares (Dulaglutida)
6	Zhao X et al., 2021	GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects.	Efeitos extrapancreáticos dos agonistas de GLP-1
7	Diz-Chaves Y et al., 2020	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in the integration of neural...	Respostas neurais e endócrinas ao estresse
8	Mahapatra MK et al., 2022	Therapeutic potential of semaglutide... in abating obesity...	Potencial terapêutico (obesidade, NASH)
9	Gabe MBN et al., 2024	Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite...	Apetite, ingestão de energia e esvaziamento gástrico
10	Maselli DB & Camilleri M, 2021	Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology...	Fisiologia gástrica
11	Das Pradhan A et al., 2022	Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce...	Risco cardiovascular e triglicerídeos

Quadro 1. Continuação

12	Long B et al., 2024	GLP-1 agonists: a review for emergency clinicians.	Uso clínico em emergências
13	Aroda VR et al., 2023	Safety and tolerability of semaglutide in the SUSTAIN...	Segurança e tolerabilidade da semaglutida
14	Pizzey FK & Hodges GJ, 2021	The effect of heat therapy on blood pressure...	Função vascular e pressão arterial
15	Smits MM & Van Raalte DH, 2021	Corrigendum: safety of semaglutide.	Segurança da semaglutida
16	Rico-Fontalvo J et al., 2024	Kidney effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1)...	Efeitos renais (mecanismos)
17	Greco EV et al., 2019	GLP-1 receptor agonists and kidney protection.	Proteção renal
18	Tuttle KR et al., 2023	Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials...	Estabilidade da função renal
19	le Roux CW et al., 2017	3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes...	Redução de risco de DM2 e peso (Liraglutida)
20	Armstrong MJ et al., 2016	Liraglutide safety and efficacy in... non-alcoholic steatohepatitis...	Liraglutida na esteatohepatite (NASH)
21	Wang Y et al., 2023	Liraglutide attenuates... non-alcoholic fatty liver disease...	Mecanismos da Liraglutida na NAFLD
22	Luo H et al., 2024	Liraglutide Promotes Diabetic Wound Healing...	Cicatrização de feridas diabéticas
23	He F et al., 2024	Efficacy of dulaglutide for the treatment of diabetes...	Eficácia da Dulaglutida em doença cardiovascular
24	Sattar N et al., 2022	Tirzepatide cardiovascular event risk assessment...	Avaliação de risco cardiovascular (Tirzepatida)

Quadro 1. Continuação

25	Heerspink HJL et al., 2024	Effects of tirzepatide on kidney outcomes in type 2 diabetes...	Desfechos renais (Tirzepatida)
26	Karagiannis T et al., 2022	Management of type 2 diabetes with... tirzepatide...	Manejo do DM2 com Tirzepatida
27	Yin WL et al., 2020	The effect of glucagon-like peptide-1... on renal outcomes...	Desfechos renais no DM2
28	Hou J et al., 2023	The Efficacy and Safety of... Agonists in Patients with... Chronic Kidney Disease...	Eficácia e segurança na doença renal crônica
29	Alicic RZ et al., 2017	Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities.	Doença renal diabética (visão geral)
30	Gómez-Huelgas R et al., 2022	...agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors...	Proteção cardiovascular e renal (comparativo)
31	Aldawsari M et al., 2023	The efficacy of GLP-1 analogues on appetite restrictions...	Apetite, esvaziamento gástrico e paladar
32	Friedrichsen M et al., 2021	The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy...	Apetite e esvaziamento gástrico
33	Hjerpsted JB et al., 2018	Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism...	Metabolismo pós-prandial e esvaziamento gástrico
34	Mima A et al., 2023	Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide...	Desfechos renais (incluindo tirzepatida)
35	Marx N et al., 2025	Oral semaglutide and cardiovascular outcomes...	Desfechos cardiovasculares (semaglutida oral)
36	Marett L et al., 2025	Proteomic changes upon treatment with semaglutide...	Alterações proteômicas com semaglutida

Quadro 1. Continuação

37	Kommu S & Whitfield P, 2025	Semaglutide.	Revisão sobre a semaglutida
38	Mahaffey KW et al., 2025	Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of...	Desfechos cardiovasculares na doença renal crônica
39	Theodorakis N & Nikolaou M, 2025	Integrated management of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome...	Manejo da síndrome metabólica
40	Tian S et al., 2025	GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic kidney injury...	Mecanismo de lesão renal diabética

CONCLUSÃO

Verifica-se que os análogos do GLP-1 apresentam resultados clínicos positivos para o tratamento do DM2 e obesidade, assim como demonstram efeitos protetores sistêmicos, que incluem aumento da saciedade, retardo do esvaziamento gástrico, controle da pressão arterial e intraglomerular, redução da esteatohepatite, bem como inibem a morte das células beta pancreáticas, reduzindo a progressão para o DM2. Diante do exposto, nota-se benefícios claros a respeito dos efeitos dos análogos do GLP-1, no entanto, são necessários estudos complementares, que avaliem os potenciais efeitos adversos de tais fármacos a longo prazo, para consolidar sua aplicação em cenários metabólicos complexos.

REFERÊNCIAS

1.Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.

2.Jalleh RJ, Rayner CK, Hausken T, Jones KL, Camilleri M, Horowitz M. Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(10):957-64. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00188-2.

3.Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:645566. doi: 10.3389/fendo.2021.645566.

4.Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

5.Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

6.Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135.

7.Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic potential of semaglutide, a newer GLP-1 receptor agonist, in abating obesity, non-alcoholic steatohepatitis and neurodegenerative diseases: a narrative review. *Pharm Res.* 2022;39(6):1233-48. doi: 10.1007/s11095-022-03302-1.

8.le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.

9.Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.

10.Wang Y, Li Y, Meng X, Xu E, Li Z, Wang C, et al. Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):173. doi: 10.1186/s10020-023-00721-7.

11.Luo H, Tang Z, Zhang Y, Huang H, Liu H, Lin Z, et al. Liraglutide Promotes Diabetic Wound Healing via Myo1c/Dock5. *Adv Sci (Weinh).* 2024:e2405987. doi: 10.1002/adv.202405987.

12.Aldawsari M, Aljathlani S, Alshahrani F, Aljohar A, Alfadda AA. The efficacy of GLP-1 analogues on appetite restrictions, gastric emptying, food preference, and taste sensation among adults with obesity: systematic review of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:575-95. doi: 10.2147/DMSO.S387116.

13.Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews D, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022;65(8):1251-61. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4.

- 14.Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, Hansen MR, Kirkeby K, Rathor N, et al. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(10):4480-9. doi: 10.1111/dom.15802.
- 15.Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:171-92. doi: 10.1007/5584_2020_496.
- 16.Diz-Chaves Y, Herrera-Pérez S, González-Matías LC, Lamas JA, Mallo F. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in the integration of neural and endocrine responses to stress. *Nutrients.* 2020;12(11):3304. doi: 10.3390/nu12113304.
- 17.Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923-34. doi: 10.1056/NEJMoa2210645.
- 18.Long B, Pelletier J, Koyfman A, Bridwell RE. GLP-1 agonists: a review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2024;78:89-94. doi: 10.1016/j.ajem.2024.01.010.
- 19.Aroda VR, Agyemang-Prempeh B, Blonde L, Brown RE, Frias JP, Gydesen H, et al. Safety and tolerability of semaglutide in the SUSTAIN and PIONEER phase IIIa clinical trial programmes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(5):1385-97. doi: 10.1111/dom.14990.
- 20.Pizzey FK, Hodges GJ. The effect of heat therapy on blood pressure and peripheral vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Exp Physiol.* 2021;106(6):1317-34. doi: 10.1113/EP089424.
- 21.Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:786732. doi: 10.3389/fendo.2021.786732.
- 22.Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Gálvez N, Raad-Sarabia M, Yáñez-Rodríguez T, Uparella-Gulfo D, et al. Kidney effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1): from molecular foundations to a pharmacophysiological perspective. *J Bras Nefrol.* 2024;46(4):e20240101. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0101en.
- 23.Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):233. doi: 10.3390/medicina55060233.
- 24.Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZJ, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int.* 2023;103(4):772-81. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.028.
- 25.He F, He H, Liu J. Efficacy of dulaglutide for the treatment of diabetes mellitus with underlying cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2024;10(11):e31846. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31846.
- 26.Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28(3):591-8. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4.
- 27.Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide on kidney outcomes in type 2 diabetes: a pre-specified analysis of the SURPASS-4 randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(1):34-44. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00303-6.
- 28.Yin WL, Bain SC, Min T. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):835-44. doi: 10.1007/s13300-020-00798-x.
- 29.Hou J, Yang G, Cheng Y, Chen Y, Wang T, Zhang Y, et al. The Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2023;2023:7245623. doi: 10.1155/2023/7245623.
- 30.Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-45. doi: 10.2215/CJN.11491116.
- 31.Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: a treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *Eur J Intern Med.* 2022;96:26-33. doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.008.
- 32.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(3):754-62. doi: 10.1111/dom.14280.
- 33.Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):610-9. doi: 10.1111/dom.13120.
- 34.Mima A, Gotoda H, Lee R, Murakami A, Akai R, Lee S. Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Metabol Open.* 2023;17:100236. doi: 10.1016/j.metop.2023.100236.
- 35.Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Arechavaleta R, Bain SC, Bajaj HS, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes, according to SGLT2i use: prespecified analyses of the SOUL randomized trial. *Circulation.* 2025;151(23):1639-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545.
- 36.Maretty L, Gill D, Simonsen L, Soh K, Zagkos L, Galanakis M, et al. Proteomic changes upon treatment with semaglutide in individuals with obesity. *Nat Med.* 2025;31(1):267-77. doi: 10.1038/s41591-024-03355-2.
- 37.Kommu S, Whitfield P. Semaglutide. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- 38.Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, Baeres FMM, Bakris G, Charytan DM, et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *Eur Heart J.* 2025;46(12):1096-108. doi: 10.1093/eurheartj/ehae613.
- 39.Theodorakis N, Nikolaou M. Integrated management of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: expanding roles of SGLT2is, GLP-1RAs, and GIP/GLP-1RAs. *Biomedicines.* 2025;13(1):135. doi: 10.3390/biomedicines13010135.
- 40.Tian S, Zhou S, Wu W, Lin Y, Wang T, Sun H, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic kidney injury via β -klotho-mediated ferroptosis inhibition. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(4):e2409781. doi: 10.1002/advs.202409781.