

ANÁLOGOS DO GLP-1 E NEUROPROTEÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Júlia Vasconcellos Castro¹, Thainá Baltazar Ferreira da Cruz², Isabela Oliveira Fonseca¹, Glauce Cordeiro Ulhôa Tostes²

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

O Diabetes Mellitus 2 (DM2) é uma doença crônica de incidência crescente, resultando em aumento de morbimortalidade devido a complicações associadas, dentre elas estão a neurodegeneração e as alterações estruturais cerebrais, relacionadas à resistência insulínica e hiperglicemia. Os hormônios insulíntricos, como os agonistas do receptor GLP-1, estimulam a secreção de insulina e regulam a glicemia. A ativação central do GLP-1R reduz o apetite e o peso corporal, aumentando a fosforilação de PKA e MAPK e diminuindo a atividade de AMPK no núcleo do trato solitário. Esses impactos incluem o aumento da proliferação de células progenitoras de neurônios, prolongamento da potenciação no hipocampo, melhora do aprendizado, diminuição do estresse oxidativo, aumento da neurogênese e da plasticidade sináptica, diminuição da neurotoxicidade, além de reduzir a formação de placas beta-amiloides e a neuroinflamação^{2,3}. O objetivo do estudo foi analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os impactos dos análogos de GLP-1 na neuroproteção. Foi feita uma revisão da literatura nas bases de dados PudMed, Cochrane e Scielo, utilizando os descritores “GLP-1” e “neuroproteção” e suas variações segundo o MeSH. Adotou-se a escala PRISMA² para a sistematização do estudo. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos controlados randomizados em humanos, em inglês. Já os critérios de exclusão foram estudos realizados em modelo animal ou que não possuíam metodologia clara ou não preenchiam os critérios de inclusão. A maioria dos artigos demonstrou que, a estimulação do GLP-1R é neurotrófica/neuroprotetora, induzindo diferenciação e crescimento celular, e fornecendo proteção contra a morte celular neuronal apoptótica induzida por glutamato, e, protege contra o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica da membrana. Os GLP-1 RA demonstraram proteção cérebro vascular em pacientes com risco elevado para eventos, como a população diabética, e parecem ser medicações promissoras para o tratamento de doenças demenciais como Doença de Alzheimer em fases iniciais. Mais ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento de longo prazo são necessários para uma conclusão robusta.

Palavras-chave: GLP-1, Neuroproteção.

GLP-1 Analogues and neuroprotection: a systematic review

ABSTRACT

Diabetes Mellitus 2 (DM2) is a chronic disease with growing incidence, resulting in increased morbidity and mortality due to associated complications, including neurodegeneration and structural changes, related to insulin resistance and hyperglycemia. Furthermore, insulinotropic hormones, such as GLP-1 receptor agonists, stimulate insulin stimulation and regulate blood glucose. Central activation of GLP-1R reduces appetite and also body weight, by increasing PKA and MAPK phosphorylation and promoting AMPK activity in the nucleus of the solitary tract. These impacts include increased supervision of neuron progenitor cells, prolonged hippocampal activation, improved learning, decreased oxidative stress, increased neurogenesis and synaptic plasticity, decreased neurotoxicity, and reduced the formation of beta-amyloid plaques. and neuroinflammation. Therefore, this study aimed to analyze, through a systematic literature review, the impacts of GLP-1 analogues on neuroprotection. A literature review was developed, qualitatively, through data collected from electronic databases such as PudMed, Cochrane and Scielo, with searches by descriptors: “GLP-1”, “neuroprotection” and their variations according MeSH. The PRISMA scale was employed to systematize the study. Priority was given to controlled clinical trials, in humans, in English. The exclusion criteria were studies carried out in animals or that did not have a clear methodology or did not meet the inclusion criteria. Most articles demonstrate that GLP-1R stimulation is neurotrophic/neuroprotective, inducing cell differentiation and growth, and providing protection against apoptotic neuronal cell death caused by glutamate, and protects against oxidative stress and membrane lipid peroxidation. Therefore, GLP-1 RA provides cerebral vascular protection in patients with high risk for events, such as the diabetic population, and appears to be promising drugs for the treatment of dementia diseases, such as Alzheimer's disease in early stages. At last, more evaluated clinical trials with long-term follow-up are needed for a robust conclusion.

Keywords: GLP-1, Neuroprotection.

Instituição afiliada – 1- Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - FCMS-JF . 2- Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ).

Dados da publicação: Artigo recebido em 19 de Agosto e publicado em 29 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p2727-2740>

Autor correspondente: Júlia Vasconcellos Castro – juliasvasconcell@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus 2 (DM2) é uma doença crônica de incidência crescente, resultando em aumento de morbimortalidade devido a complicações associadas. Entre suas repercussões estão a neurodegeneração e as alterações estruturais cerebrais, relacionadas à resistência insulínica e hiperglicemia³. A insulina é um peptídeo secretado pelo pâncreas e desempenha um papel importante na regulação do metabolismo da glicose nos tecidos periféricos. Embora o papel da insulina na periferia seja bem compreendido, pouco se sabe sobre seu papel multifacetado no cérebro. Evidências emergentes indicam que a insulina influencia a bioenergética cerebral, aumenta a viabilidade sináptica e a formação da coluna dendrítica, e aumenta a renovação de neurotransmissores, como a dopamina; também tem um papel na proteostase, influenciando a depuração do peptídeo β amilóide e a fosforilação da tau; modula a função vascular através de efeitos na vasorreatividade, metabolismo lipídico e inflamação. Através dessas múltiplas vias, a desregulação da insulina pode contribuir para a neurodegeneração, embora esse mecanismo não esteja totalmente elucidado¹.

Os hormônios insulíntricos, como os agonistas do receptor GLP-1, estimulam a secreção de insulina e regulam a glicemia. No cérebro humano, são encontrados mRNA do receptor de GLP-1 (GLP-1R) expressos no manto cerebral, no hipotálamo, no hipocampo, no tálamo, no putâmen e no pálido dorsal, mediando as ações do GLP-1 que aumentam a proliferação e o crescimento celular e protegem contra a morte celular excitotóxica e a apoptose².

A ativação central do GLP-1R suprime a ingestão de alimentos e reduz o peso corporal, aumentando a fosforilação de PKA e MAPK e diminuindo a atividade de AMPK no núcleo do trato solitário. Esses impactos incluem o aumento da proliferação de células progenitoras de neurônios, prolongamento da potenciação no hipocampo, melhora do aprendizado, diminuição do estresse oxidativo, aumento da neurogênese e da plasticidade sináptica, diminuição da neurotoxicidade, além de reduzir a formação de placas beta-amiloides e a neuroinflamação².

Entretanto, informações sobre o real impacto dos agonistas do GLP-1 na

neuroproteção ainda são escassas. Estudos sugerem que eles estejam associados não só à melhora de disfunções cognitivas como na Doença de Alzheimer e no comprometimento vascular cognitivo, mas também há impactos positivos em doenças neurológicas como Parkinson, AVC e distúrbios comportamentais. O uso de um medicamento pleiotrópico eficaz para tratamento do DM2 pode agregar benefícios cognitivos e redução de complicações relacionadas, além de reduzir custos de saúde e número de medicamentos associados³.

O objetivo do presente estudo foi analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os impactos dos análogos de GLP-1 na neuroproteção.

METODOLOGIA

Para essa revisão sistemática de literatura foram analisados ensaios clínicos controlados e randomizados, publicados originalmente em inglês, nos últimos 10 anos, realizados em humanos, tendo como referência a base de dados PudMed, Cochrane e Scielo. A busca foi fundamentada na consulta ao MeSH, utilizando os seguintes descritores: GLP-1 e neuroproteção. Ao final, a frase de pesquisa foi estruturada da seguinte forma: ("Glucagon Like Peptide" OR GLP-1 OR "GLP-1 receptor agonist" OR "GLP-1 analogue" OR "GLP-1 analog" OR "GLP-1 analogues" OR "GLP-1 analogs") AND (Neuroprotection OR "Neuronal Protection" OR "Neural Protection" OR "Neuron Protection"). A escala PRISMA também foi adotada para a sistematização do estudo. Ao final do processo de busca, do total de artigos inicialmente rastreados pelos descritores, foram excluídos pelos títulos os artigos duplicados. Depois da leitura dos resumos, foram excluídos os trabalhos que não abordavam o tema proposto e os artigos de revisão. Dessa forma, depois da leitura do texto integral, não foram incluídos na análise qualitativa os estudos que não se enquadraram nos critérios de inclusão. As listas de referência dos artigos pré-selecionados também foram examinadas, a fim de encontrar estudos com potencial relevância a serem adicionados para leitura completa. Foram encontrados 12 artigos, sendo 10 deles utilizados para a confecção deste trabalho.

Foram incluídos estudos que envolveram o uso terapêutico de análogos de GLP-

1 na neuroproteção e excluídos estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema, que tangenciam o tema e realizados em animais.

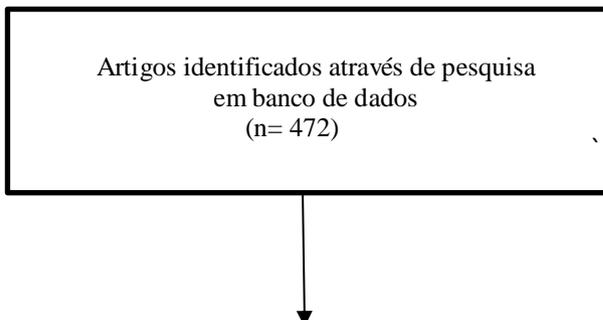
Quadro 1. Critérios de Inclusão e Exclusão aplicados na seleção dos estudos

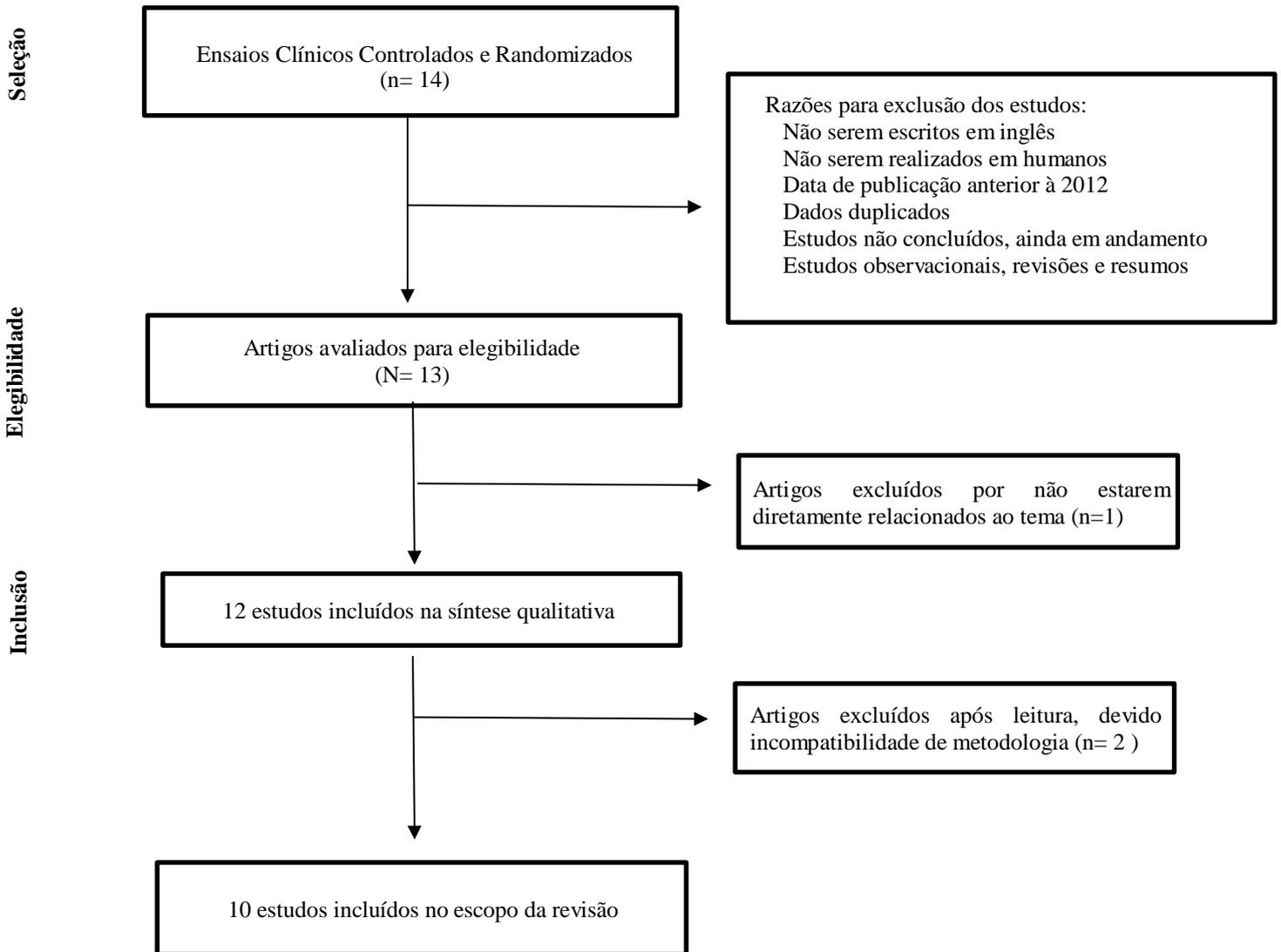
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
Delineamento	Ensaio clínico controlado e randomizado
Pacientes	Uso de análogos de GLP-1 na neuroproteção
Idioma	Inglês

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
Delineamento	Métodos pouco claros ou mal estabelecidos
Pacientes	Estudos em animais

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Identificação





RESULTADOS

Os estudos in vitro sugerem que a estimulação do GLP-1R é neurotrófica/neuroprotetora, induzindo diferenciação e crescimento celular, e fornecendo proteção contra a morte celular neuronal apoptótica induzida por glutamato. Além disso, a estimulação do GLP-1R diminui os níveis do peptídeo β amiloide em culturas neuronais e protege contra o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica da membrana, causada pelo acúmulo de ferro no cérebro. Ademais, essa estimulação também promove a neurogênese da zona subventricular e aumenta a plasticidade sináptica cortical e hipocampal, bem como o aprendizado e a memória⁷. É importante ressaltar que a ativação de GLP-1 RA aumentou os níveis de cAMP, levando

à modulação de quinases a jusante relacionadas à sinalização do fator de crescimento, o que pode, assim, restaurar a resistência à insulina no cérebro e reduzir os níveis de peptídeo β -amilóide⁶.

Todos os estudos mostraram segurança e tolerabilidade, como desfecho primário, para diversos exemplares de agonistas de GLP-1, e eventos adversos (EAs) de todos os graus foram registrados, entretanto, não houve EAs graves relacionados. Náusea foi o principal evento adverso, sendo o EA mais limitante para escalonamento das doses dos diversos GLP-1 RA.

O estudo feito com a administração de liraglutida, para avaliar a melhora do declínio cognitivo, constatou uma diminuição significativa do IMC e aumento da concentração de HDL-c em comparação com o grupo controle. No grupo GLP-1, os pacientes mantiveram uma pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) mais alta em comparação com o grupo controle após ajuste para idade, sexo, uso de insulina, histórico educacional, duração do DM2, IMC, HbA1c, colesterol total, triglicerídeos, HDL -c, LDL e pressão arterial sistólica e diastólica⁶.

No início e após o tratamento com liraglutida por 12 semanas, foi avaliada, simultaneamente, a ativação cerebral usando o monitoramento da tarefa de fluência verbal por espectroscopia de infravermelho funcional. Em comparação com a linha de base, a liraglutida aumentou significativamente a ativação cerebral (representada pelo aumento na concentração média de oxihemoglobina) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPDL) e no córtex orbitofrontal (COF). O efeito da liraglutida na concentração média de oxi-hemoglobina nessas regiões do cérebro foi analisado, e, comparado com o grupo controle, mostrou que a liraglutida aumentou significativamente a ativação cerebral no DLPFC. Em contraste, a ativação cerebral, não foi diferente entre o início e após 12 semanas de tratamento no grupo controle⁶.

Outro trabalho que comparou os efeitos terapêuticos de diferentes agentes antidiabéticos na função cognitiva, também evidenciou melhora do tratamento com liraglutida no desempenho cognitivo da memória atrasada, por meio de um papel de mediação parcial da ativação do hipocampo esquerdo, com um tamanho de efeito mediador de 21,31% (proporção dessa ação mediadora na ativação). A atenção e a função executiva também foram acentuadamente melhoradas pelo tratamento com liraglutida em comparação com a linha de base, mas não pela dapagliflozina ou

acarbose. Entretanto, a memória imediata, a construção visuoespacial, a linguagem e a velocidade de processamento não foram significativamente alterados por nenhum dos três tratamentos. Além disso, os coeficientes β do modelo demonstraram que: uma circunferência da cintura reduzida contribuiu para o aumento da ativação do hipocampo esquerdo; uma diminuição da taxa de gordura corporal contribuiu para melhorar a atenção; e o aumento da insulina em jejum contribuiu significativamente para reduzir o tempo do teste de função executiva⁸.

Em relação aos resultados metabólicos, a tolerância à glicose medida por meio do teste de tolerância oral à glicose (TOTG) em 120 minutos diminuiu ligeiramente mais ao longo do estudo para o grupo de tratamento em comparação ao grupo placebo. Já em relação ao desempenho cognitivo, observou-se um aumento de conectividade entre hipocampo bilateral, giro frontal médio esquerdo, cíngulo posterior bilateral e o córtex occipital lateral esquerdo nos indivíduos randomizados para o grupo de tratamento. Cabe destacar que alterações na conectividade podem preceder mudanças cognitivas evidentes. Dados predominantes sugerem que a perda de conectividade é relevante para a progressão da doença de Alzheimer, sendo sua reversão importante na eficácia do tratamento da doença de Alzheimer¹¹.

O tratamento com agonistas de GLP-1 demonstrou-se mais eficaz do que um protocolo padronizado de intervenção no estilo de vida para melhorar o desempenho da memória em pacientes obesos com pré-diabetes ou DM tipo 2 precoce. Foi detectada presença da medicação no corpo celular neuronal e dendritos no SNC, em particular no hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral e bulbo olfatório, sendo, portanto, a Liraglutida capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, atingir o cérebro e exercer efeitos neuroprotetores, principalmente no domínio da aprendizagem e memória. No presente estudo, houve melhoria de 70% a 80% (em relação a um desvio padrão) no desempenho da memória, sendo a magnitude do efeito linear e diretamente relacionada à duração do tratamento. Isso sugere que o tempo de exposição ao medicamento, ou seja, de duração do tratamento, é o principal determinante do resultado. Ademais, a perda de peso relacionada à intervenção no estilo de vida foi associada à melhora na atenção seletiva e no escore Z do domínio composto da atenção¹³.

Outro ensaio clínico investigou os efeitos protetores do uso de análogo do GLP-1 após parada cardiorrespiratória extra-hospitalar dentro de 4 horas após retorno da

circulação espontânea. Para isso, foi usada a enolase específica do neurônio (NSE), que é uma glicoproteína liberada durante a morte neuronal. Não houve diferença significativa na área mediana sob a curva de NSE entre o grupo alocado para Exenatida versus placebo. O estudo não evidenciou, portanto, diferenças significativas nos desfechos secundários, incluindo mortalidade, função neurológica deficiente ou níveis de S100b (marcador bioquímico de lesão cerebral). Apesar desses achados neutros, uma diferença absoluta não significativa de 10% na mortalidade em 180 dias foi favorável à Exenatida. Essa diferença não significativa foi predominante nos primeiros 30 dias. A diferença absoluta na mortalidade foi de 4% em 7 dias e 11% em 30 dias. Foi pequena a diferença na mortalidade por lesão neurológica entre os 2 grupos de alocação (76% versus 64%, n=1). Tal fato sugere que o efeito da Exenatida na mortalidade, se presente, não é causado por neuroproteção, mas pode estar associado a outros fatores, incluindo o papel anti-inflamatório, a regulação da glicose dependente e cardioproteção⁹.

Ainda sobre da Exenatida, um trabalho abordou o efeito da mesma na diminuição da glicose plasmática em pacientes apresentando AVC isquêmico, uma vez que a hiperglicemia é um preditor de resultados ruins. Além disso, o principal tratamento para a hiperglicemia, que é a insulina, tem maior chance de causar hipoglicemia. Entretanto, não houve diferença entre o grupo tratado e o grupo controle em níveis de glicose em 4 horas. Sendo assim, não se observou nenhuma evidência de que o uso da Exenatida pré-hospitalar reduzisse os níveis glicêmicos no AVC agudo, apesar da ausência de eventos adversos graves e hipoglicemia. O estudo foi interrompido precocemente, devido à lentidão na inclusão de pacientes¹⁰. Já em um novo estudo, o desfecho primário do tratamento com Exenatida em pacientes com AVCi apresentou melhora de 8 pontos no NIH Stroke Scale (NIHSS) ou possibilidade de alcançar NIHSS 0-1 em 7 dias. Destaca-se que a manutenção da normoglicemia nas primeiras 48hs foi associada a um melhor resultado com cerca de 13% de melhora absoluta. Os resultados secundários do referido estudo ainda serão analisados posteriormente de maneira semelhante¹².

DISCUSSÃO

As novas descobertas sobre os análogos de GLP-1 incluem: (1) o tratamento com

liraglutida por 12 semanas melhorou notavelmente a função cognitiva em pacientes com DM2 em comparação com o tratamento hipoglicêmico regular; (2) em relação ao grupo de controle, a liraglutida ativou significativamente certas regiões do cérebro, incluindo o CPDL e COF, que foram altamente associados a melhorias no desempenho cognitivo; (3) o efeito neuroprotetor da liraglutida não foi relacionado com alterações da pressão arterial, glicemia e peso corporal em pacientes com DM2. Esses achados sugerem claramente que os efeitos benéficos da liraglutida foram independentes da melhora metabólica. Embora, evidências epidemiológicas indicam que diabetes mellitus, obesidade e hipertensão aumentam o risco de demência, a remissão dos fatores de risco cardiometabólicos por meio de tratamento médico não conseguiu melhorar o declínio cognitivo dos pacientes, conforme demonstrado por vários ensaios clínicos grandes e prospectivos⁶. Em contrapartida, meta-análise publicada recentemente, demonstrou segurança e redução no número de eventos cerebrovasculares em pacientes diabéticos tipo 2 tratados a longo prazo com GLP-1 RA⁶.

A liraglutida aumentou acentuadamente a ativação do hipocampo esquerdo induzida por odor e melhorou o desempenho cognitivo de memória atrasada, atenção e função executiva, enquanto a dapagliflozina e a acarbose não tiveram efeitos semelhantes. O modelo de equação estrutural indicou que as melhorias na saúde cerebral e na função cognitiva podem ser parcialmente atribuídas a um efeito direto do tratamento com liraglutida, bem como à melhora metabólica⁸.

Ademais, observamos ainda os efeitos neuroprotetores no tratamento com a Liraglutida em pacientes portadores de DM tipo 2, sendo eles: maior desempenho da memória e aprendizagem; relação direta entre a melhora do desempenho cognitivo, devido a maior conectividade neural, e o melhor prognóstico na Doença de Alzheimer¹³.

Em relação ao uso da Exenatida em pacientes com AVC agudo, no primeiro estudo avaliado, não se observou eficácia na redução dos níveis glicêmicos no cenário pré-hospitalar. Já em um segundo estudo analisado, o desfecho primário do tratamento com Exenatida em pacientes com AVC isquêmico, no ambiente intra-hospitalar, apresentou melhora importante do NIHSS em consequência da manutenção da normoglicemia¹².

A recomendação do uso dos GLP-1 RA em pacientes diabéticos com alto risco

cardio e cérebro vascular já está bem estabelecida¹⁷, mas para sua recomendação em transtornos de cognição e quadros demenciais iniciais serão necessários um número maior de estudos com seguimento a longo prazo, a maioria dos estudos tiveram um seguimento de aproximadamente 26 semanas, que, talvez, seja um tempo curto para se observar o impacto do uso da medicação no sistema nervoso central. Os benefícios observados em diabéticos avaliando os efeitos cerebrovasculares só foram vistos após períodos maiores de seguimento (> 52 semanas)¹⁶.

Ensaio clínico randomizado, com adequado poder estatístico, cálculo da amostra e rigor metodológico devem ser realizados. Estudos com segmentos de follow-up, descrição das perdas e dos possíveis efeitos adversos também devem ser incluídos no âmbito metodológico dos estudos futuros. Dessa forma, possibilita-se a redação de revisões sistemáticas abrangentes e precisas sobre os efeitos dessa intervenção com análogos de GLP-1, não apenas sobre a capacidade cognitiva, mas também sobre outros desfechos críticos para pacientes com AVC, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os GLP-1 RA demonstraram proteção cérebro vascular em pacientes com risco elevado para eventos, como a população diabética, e parecem ser medicações promissoras para o tratamento de doenças demenciais como Doença de Alzheimer em fases iniciais. Mais ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento de longo prazo são necessários para uma conclusão robusta.

REFERÊNCIAS

1. Galvão TF, Pansai TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2015; 24: 335-42.
- 2 - Kellar, Derek, and Suzanne Craft. "Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease and Related Disorders: Mechanisms and Therapeutic Approaches." *The Lancet Neurology*, vol. 19, no. 9, Sept. 2020, pp. 758–766, 10.1016/s1474-4422(20)30231-3. Accessed 11 Nov. 2022.
- 3 - Li, Qiu-Xuan, et al. "GLP-1 and Underlying Beneficial Actions in Alzheimer's Disease, Hypertension, and NASH." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12, no. S1474-4422(20)30231-3, 6 Sept. 2021, 10.3389/fendo.2021.721198. Accessed 11 Nov. 2022.
- 4 - Yaribeygi, Habib, et al. "GLP-1 Mimetics and Cognition." *Life Sciences*, vol. 264, Jan.



- 2021, p. 118645, 10.1016/j.lfs.2020.118645. Accessed 11 Nov. 2022.
5. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Oct 7;390(10103):1664–75. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31585-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31585-4/fulltext)
 6. Li Q, Jia M, Yan Z, Li Q, Sun F, He C, et al. Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Ameliorates Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Through a Metabolism-Independent Pathway. *Journal of the American Heart Association*. 2021 Jul 20;10(14).
 7. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, Carlson O, Gulyani S, Tran J, et al. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research* [Internet]. 2019 Oct 11 [cited 2022 Aug 19];16(8):741–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476877/>
 8. Cheng H, Zhang Z, Zhang B, Zhang W, Wang J, Ni W, et al. Enhancement of Impaired Olfactory Neural Activation and Cognitive Capacity by Liraglutide, but Not Dapagliflozin or Acarbose, in Patients With Type 2 Diabetes: A 16-Week Randomized Parallel Comparative Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Mar 9 [cited 2023 Mar 23];45(5):1201–10. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/45/5/1201/144697/Enhancement-of-Impaired-Olfactory-Neural>
 9. Wiberg S, Hassager C, Schmidt H, Jakob Hartvig Thomsen, Frydland M, Matias Greve Lindholm, et al. Neuroprotective Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Analog Exenatide After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. 2016 Dec 20;134(25):2115–24.
 10. Larsson M, Castrén M, Lindström V, Euler M, Patrone C, Wahlgren N, et al. Prehospital exenatide in hyperglycemic stroke—A randomized trial. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 Oct 2;140(6):443–8.
 11. Watson KT, Wroolie TE, Tong G, Foland-Ross LC, Frangou S, Singh M, et al. Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*. 2019 Jan;356:271–8.
 12. Muller C, Cheung NW, Dewey H, Churilov L, Middleton S, Thijs V, et al. Treatment with exenatide in acute ischemic stroke trial protocol: A prospective, randomized, open label, blinded end-point study of exenatide vs. standard care in post stroke hyperglycemia. *International Journal of Stroke*. 2018 Jul 18;13(8):857–62.
 13. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, Guagnano MT, Liani R, Tripaldi R, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *International Journal of Obesity (2005)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 3];44(6):1254–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965072/>.
 14. Li QX, Han G, Guo Y, Wang BY, Hua R, Gao L, et al. GLP-1 and Underlying Beneficial Actions in Alzheimer's Disease, Hypertension, and NASH. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Sep 6;12.
 15. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2020 Sep 1;19(9):758–66. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30231-3/fulltext#:~:text=Insulin%20also%20has%20a%20role](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30231-3/fulltext#:~:text=Insulin%20also%20has%20a%20role).



16. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1806–12. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad076>.
17. American Diabetes Association Releases 2023 Standards of Care in Diabetes to Guide Prevention, Diagnosis, and Treatment for People Living with Diabetes | ADA n.d. <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/2022/american-diabetes-association-2023-standards-care-diabetes-guide-for-prevention-diagnosis-treatment-people-living-with-diabetes> (accessed July 12, 2023).