

# Достижения в терапии агонистами рецептора ГПП-1 при боли и их будущий потенциал

*Реферативный перевод*

**Источник:** The Journal of Headache and Pain (2025) 26:46; <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01979-4>

Yongtao He<sup>1</sup>, Biao Xu<sup>1</sup>, Mengna Zhang<sup>1</sup>, Dan Chen<sup>1</sup>, Shuyuan Wu<sup>1</sup>, Jie Gao<sup>1</sup>, Yongpeng Liu<sup>1</sup>, Zixin Zhang<sup>1</sup>, Junzhe Kuang<sup>1</sup> и Quan Fang<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии, школа фундаментальных медицинских наук, Университет Ланьчжоу, 199 Donggang West Road, Ланчжоу 730000, Китай

## ВВЕДЕНИЕ

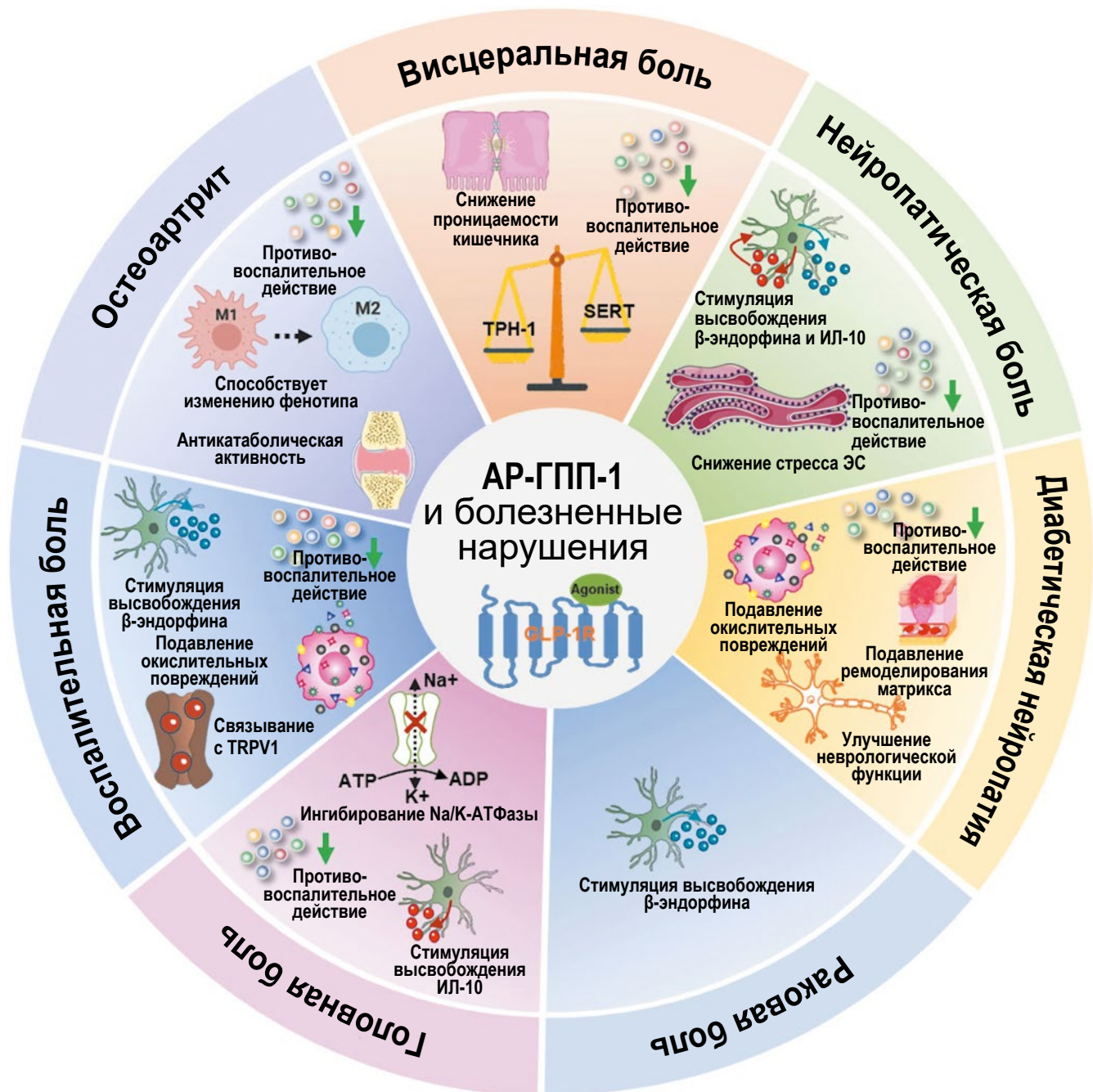
Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР-ГПП-1) — класс фармацевтических препаратов, использующихся для лечения двух распространенных во всем мире метаболических нарушений: сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения [1]. Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (Р-ГПП-1), изначально идентифицированный природный фенотип, синтезируется и секретируется кишечными эндокринными L клетками и определенными нейронами в ядре одиночного тракта в стволе мозга [2]. Его высвобождение стимулируется поступлением питательных веществ в пищеварительный тракт и нейроэндокринной стимуляцией, что вызывает несколько ключевых метаболических реакций, включая усиление секреции инсулина, подавление высвобождения глюкагона, задержку опорожнения желудка и повышение чувства сытости за счет периферических и центральных механизмов [1]. Тем не менее, время полувыведения ГПП-1 из крови скорее эфемерно и составляет всего 1–2 минуты из-за быстрого ферментативного разрушения дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), которая заметно ограничивает его биологическую эффективность [3–5]. Чтобы преодолеть это ограничение, структура аналогов ГПП-1 была значительно изменена, чтобы сделать их устойчивыми к расщеплению, сохранив фармакологические функции [6, 7]. В настоящее время в этот класс включены несколько аналогов ГПП-1, таких как экзенатид, лираглутид, дулаглутид, семаглутид и тирзепатид [1].

Р-ГПП-1, рецептор, связанный с G-белком класса В (GPCR), широко экспрессируется на поверхно-

стях разных клеток, в том числе поджелудочной железы, кишечника и головного мозга [8]. При активации под действием АР-ГПП-1 Р-ГПП-1 инициирует различные внутриклеточные каскады, такие как путь циклической аденозинмонофосфатазы (цАМФ)/протеинкиназы А (ПКА) и сигнальный путь фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K) / протектикиназы В (Akt) [1, 9]. Эти пути лежат в основе разнообразных благоприятных терапевтических эффектов, позволяющих применять АР-ГПП-1 шире, чем для традиционной регуляции глюкозы. Следует отметить, что Р-ГПП-1 обильно экспрессируется в разных областях мозга, включая гипоталамус, кору и гиппокамп, а также в периферической нервной ткани [10]. Благодаря такому распределению АР-ГПП-1 проявляют значительные нейробиологические эффекты. Они способствуют защите нейронов, нормализуют их структуру и функции, снижают апоптоз, смягчают окислительный стресс и модулируют нейровоспаление [11–13]. Недостаточность или нарушение регуляции Р-ГПП-1 связано с расстройствами настроения, поведенческими и когнитивными нарушениями [14, 15]. Недавние доклинические исследования показали значительный потенциал АР-ГПП-1 в замедлении прогрессирования нейродегенеративных заболеваний [16, 17]. Например, клинически доказано, что АР-ГПП-1 замедляют прогрессирование болезни Альцгеймера и Паркинсона, что частично обусловлено их противовоспалительными и нейропротективными свойствами [16, 18–22]. Эти данные подчеркивают способность АР-ГПП-1 к терапевтическому воздействию гораздо более широко, чем традиционные метаболические мишени.

Кроме того, АР-ГПП-1 могут влиять на другие неврологические функции, помимо прочего, на модуляцию боли. Несколько доклинических моделей и клинических исследований также дают основания предполагать их потенциал в качестве новой терапевтической стратегии лечения болевых синдромов.

Настоящий обзор освещает текущее понимание роли АР-ГПП-1 при определенных категориях боли, механизмы их действия и будущие направления клинических исследований при разных типах боли. Схема разных типов боли и связанных с ними механизмами представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Схематическая иллюстрация потенциальных механизмов АР-ГПП-1 при облегчении боли. АР-ГПП-1 облегчают боль за счет нейропротективных и метаболических регулирующих эффектов, включая противовоспалительное и антиоксидантное действие, высвобождение  $\beta$ -эндорфина и модулирование ключевых путей, связанных с болью.

**Сокращения:** АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; **TRPV1** — ванилоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом; **TPH-1** — триптофангидролаза-1; **SERT** — транспортер серотонина; ЭС — эндоплазматическая сеть; ИЛ-10 — интерлейкин-10.

**Таблица 1. Доклинические данные о АР-ГПП-1 при воспалительной боли**

| Соединение                | Модель                                                        | Ключевые результаты                                                                          | Ссылка |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ГПП-1 (7–36)              | Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс               | ГПП-1 (7–36) снижал реакцию тонических подергиваний                                          | [23]   |
| ГПП-1 и ГПП-2             | Боль, индуцированная формалином, у мышей                      | ГПП-1 и ГПП-2 оказывали обезболивающее действие по разным путям                              | [24]   |
| Экзенатид                 | Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс               | Экзенатид вызывал высвобождение β-эндорфина в микроглии                                      | [23]   |
| Экзендин 20–29            | Боль, индуцированная капсаицином и ПАФ, у мышей               | Экзендин 20–29 непосредственно связывался с TRPV1                                            | [25]   |
| WB4-24                    | Боль, индуцированная формалином, каррагинаном или ПАФ, у крыс | WB4-24 вызывал высвобождение β-эндорфина                                                     | [27]   |
| Генипозид                 | Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс               | Генипозид и его иридоидные аналоги подавляли окислительное повреждение                       | [28]   |
| Эвоглиптина тартрат       | Боль, индуцированная ПАФ, у крыс                              | Эвоглиптина тартрат вызывал такое же облегчение противовоспалительной боли, как индометацин  | [29]   |
| Дипротин А и вилдаглиптин | Боль, индуцированная ПАФ и формалином, у крыс                 | Дипротин А и вилдаглиптин проявляли антиноцицептивные свойства по разным механизмам действия | [30]   |

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ПАФ — полный адьювант Фрейнда; TRPV1 — ваниллоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ БОЛЬ

ГПП-1 (7–36) — амид, основная биологически активная форма ГПП-1, сохраняет обнаружимую биологическую активность. В 2014 г. авторитетное исследование Wang и соавт. по счастливой случайности установило, что ГПП-1 (7–36) обладает мощным антиноцицептивным действием в экспериментах с формалином, что послужило толчком к систематическому изучению его роли в облегчении гиперчувствительности к боли и основных механизмов [23]. В таблице 1 представлено краткое описание основных результатов экспериментальных исследований, демонстрирующих антиноцицептивные свойства АР-ГПП-1.

## ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА), в особенности коленного сустава, является наиболее распространенной формой артрита, характеризующейся хронической болью и физической инвалидностью [29, 31]. Ожирение — хорошо известный фактор риска развития и прогрессирования ОА коленного сустава (ОАКС). Эпидемиологические данные показывают сильную связь между ожирением и ОАКС, подчеркивая общие патогенные механизмы. Развитие одного состояния может повысить риск другого, потенциально создавая самоподдерживающийся цикл прогрессирования болезни [32, 33]. Учитывая это взаимодействие, снижение веса считается основой лечения пациентов с сопутствующими ожирением и ОАКС. Данные показывают, что снижение веса не только облегчает боль, но и улучшает физическую функцию, подчер-

кивая решающую роль разрыва порочного круга между этими состояниями [34–37]. Семаглутид оценивался в ходе 68-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования на базе 61 учреждения в 11 странах [44]. У участников с ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  мг/м<sup>2</sup>) и болью в результате ОАКС от умеренной до тяжелой степени, снижение веса и связанной с ОА боли было значительно более выраженным по сравнению с плацебо [44]. Исследования АР-ГПП-1 при ОА суммированы в таблице 2.

## Висцеральная боль и синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) характеризуется прежде всего хронической болью или дискомфортом в животе. Накапливающиеся данные говорят о роли висцеральной гиперчувствительности, нарушенной моторике желудочно-кишечного тракта, воспалении и/или инфекции кишечника в его патофизиологии [45]. Среди них висцеральная гиперчувствительность является отличительным биологическим признаком СРК, проявляясь болью в сочетании с кишечным расстройством [46]. Сообщается, что Р-ГПП-1 экспрессируется в нервных волокнах слизистой оболочки толстой кишки, и в биоптатах кишечника с СРК обнаружена повышенная экспрессия [47]. Лечение АР-ГПП-1 в ряде исследований показывает уменьшение висцеральной гиперчувствительности и уменьшение боли при СРК (табл. 3).

**Таблица 2. Доклинические и клинические данные о АР-ГПП-1 при боли, связанной с ОА**

| Соединение                    | Модель/заболевание                                       | Ключевые результаты                                                                                                                                      | Ссылка |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Данные <i>in vitro</i></b> |                                                          |                                                                                                                                                          |        |
| Дулаглутид                    | Хондроциты SW1353 человека                               | Дулаглутид уменьшал повреждение внеклеточного матрикса сустава и подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и РСК посредством пути NF-κB | [43]   |
| <b>Данные <i>in vivo</i></b>  |                                                          |                                                                                                                                                          |        |
| Лираглутид                    | ОА у мышей, индуцированный внутрисуставным введением MIA | Лираглутид обладал противовоспалительной и антикатаболической активностью                                                                                | [38]   |
| Лираглутид                    | ОА у крыс, индуцированный хирургически                   | Лираглутид ослаблял дегенерацию хряща коленных суставов                                                                                                  | [39]   |
| <b>Клинические данные</b>     |                                                          |                                                                                                                                                          |        |
| Лираглутид                    | Избыточный вес или ожирение с ОА коленного сустава       | Лечение лираглутидом в дозе 3 мг/сутки в течение 52 дней приводило к снижению веса и улучшению симптомов боли, связанной с ОАКС                          | [40]   |
| АР-ГПП-1                      | СД2 с ОА коленного сустава                               | Снижение частоты операций на коленном суставе при применении АР-ГПП-1 было обусловлено снижением веса, а не контролем гликемии                           | [41]   |
| Дулаглутид                    | СД2 с ОА коленного сустава                               | Дулаглутид улучшал контроль гликемии, облегчал боль из-за ОА коленного сустава и снижение веса                                                           | [42]   |
| Семаглутид                    | Ожирение с ОА коленного сустава                          | Лечение семаглутидом раз в неделю снижало вес и боль, связанную с ОАКС                                                                                   | [44]   |

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ОА — остеоартрит; ОАКС — остеоартрит коленного сустава; MIA — моноидооацетат; РСК — реакционноспособные соединения кислорода; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

**Таблица 3. Доклинические и клинические данные в пользу лечения АР-ГПП-1**

| Соединение                            | Модель/заболевание                                                                              | Ключевые результаты                                                                                                    | Ссылка |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Доказательства <i>in vitro</i></b> |                                                                                                 |                                                                                                                        |        |
| Экзендин-4                            | Клетки IEC-6                                                                                    | Экзендин-4 активировал экспрессию SERT посредством сигнального пути АЦ/ПКА                                             | [50]   |
| <b>Доказательства <i>in vivo</i></b>  |                                                                                                 |                                                                                                                        |        |
| Экзендин-4                            | Дефекация, вызванная стрессом, и висцеральная болевая чувствительность у крыс                   | Экзендин-4 снижал дисфункцию кишечника, не влияя на характерное для беспокойства поведение                             | [48]   |
| Экзендин-4                            | Висцеральная гиперчувствительность, вызванная инфузией уксусной кислоты в толстую кишку, у крыс | Экзендин-4 снижал висцеральную чувствительность за счет регуляции экспрессии SERT и снижения экспрессии TRH-1.         | [49]   |
| Лираглутид                            | Висцеральная гиперчувствительность у крыс, индуцированная ЛПС и WAS                             | Лираглутид блокировал индуцированную ЛПС висцеральную аллодинию, ингибируя воспаление и снижая проницаемость кишечника | [51]   |
| <b>Клинические доказательства</b>     |                                                                                                 |                                                                                                                        |        |
| Экзендин-4 и ГПП-1                    | CPK                                                                                             | Экзендин-4 и ГПП-1 увеличивали длину нейритов и реакции АТФ                                                            | [47]   |
| ROSE-010                              | CPK                                                                                             | ROSE-010 вызвал быстрое и эффективное облегчение острой боли                                                           | [52]   |
| ROSE-010                              | CPK                                                                                             | В основе эффективности ROSE-010 в облегчении боли в животе лежит снижение экспрессии ГПП-1 и Р-ГПП-1                   | [53]   |
| ROSE-010                              | CPK                                                                                             | У женщин ответ на ROSE-010 в виде облегчения боли при CPK был более выраженным                                         | [54]   |

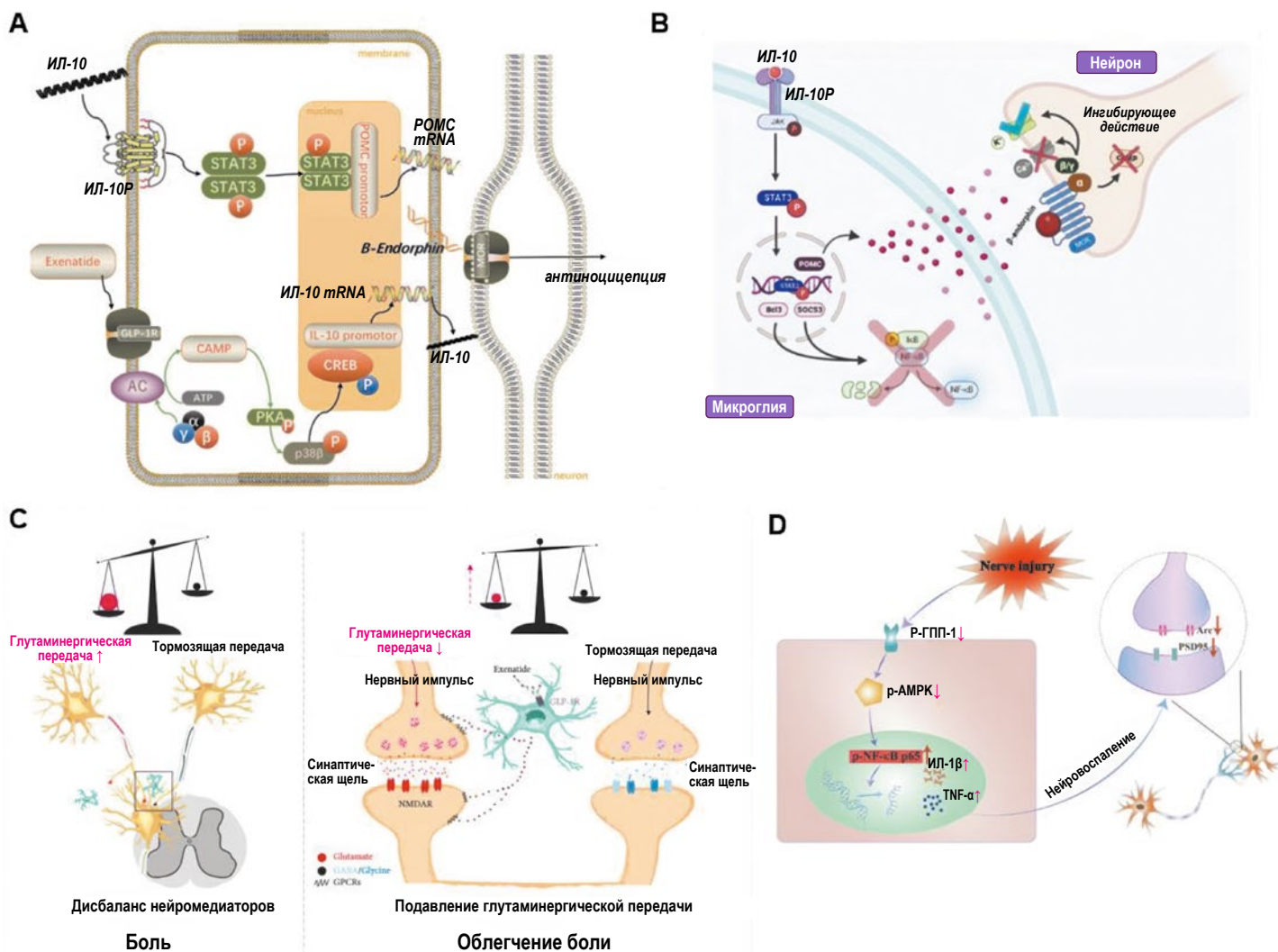
Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; АЦ — аденилатциклаза; ПКА — протеинкиназа А; SERT — транспортер серотонина; TRH-1 — триптофангидролаза-1; SERT — транспортер серотонина; WAS — стресс, связанный с избеганием воды (water avoidance stress); ЛПС — липополисахариды; CPK — синдром раздраженного кишечника; ROSE-010 — аналог ГПП-1.



## Нейропатическая боль

Накапливающиеся данные подчеркивают решающую роль AP-ГПП-1 в регуляции нейропатической боли путем модуляции нескольких критических биологических путей (рис 2). В экспериментах на крысах с лигированием спинномозгового нерва

(ЛСМН) экзенатид значительно усиливал экспрессию микроглиальных маркеров M2, включая интерлейкин (ИЛ) — 10, ИЛ-4, Arg1 и CD206, как в спинальной микроглии, так и в микроглии в первичной культуре [55]. Интратекальное введение экзенатида усиливало экспрессию ИЛ-10 и  $\beta$ -эндорфина



**Рис. 2.** (А и В) Специфическое стимулирующее действие экзенатида на экспрессию  $\beta$ -эндорфина в микроглии и предложенные ИЛ-10-аутокринные механизмы, лежащие в основе индукции экспрессии  $\beta$ -эндорфина под действием активации Р-ГПП-1 в микроглии и антиноцицепции в спинном мозге при нейропатии. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [67]. Авторское право 2021, Frontiers Media S.A. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [68]. Авторское право 2023, Multidisciplinary Digital Publishing Institute. (С) Экзенатид уменьшал боль, обусловленную периферической нейропатией, подавлял глутаминергическую передачу и восстанавливал экспрессию 591 гена, связанных с механизмом, опосредованным микроглией спинного мозга. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [56]. Авторское право 2021, Hindawi Publishing Corporation. (Д) Активация Р-ГПП-1 облегчала нейровоспаление и нормализовала сниженный уровень синаптических белков у мышей с нейропатической болью. Воспроизводится с разрешения [61]. Авторское право 2021, Elsevier.

**Сокращения:** ИЛ-10 — интерлейкин-10; ИЛ-10Р — рецептор интерлейкина-10; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; AC — аденилатциклаза; ATP — аденозинтрифосфат; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа A; STAT3 — передатчик сигналов и активатор транскрипции 3; CREB — белок, связывающийся с ответным элементом cAMP; p38 $\beta$  — p38 митоген-активируемая протеинкиназа- $\beta$ ; POMC — проопиомеланокортин; JAK — янус-киназа; Bcl3 — b-клеточная лимфома 3; SOCS3 — супрессор цитокининовой сигнализации-3; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа-B; I $\kappa$ B — ингибитор NF- $\kappa$ B; MOR —  $\mu$ -опиоидный рецептор; GPCR — рецепторы, связанные с G-белком; GABA —  $\gamma$ -аминоасляная кислота; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартовой кислоты; p-AMPK — фосфорилированная АМФ-активируемая протеинкиназа; p-NF- $\kappa$ B — фосфорилированный NF- $\kappa$ B; ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ ; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; Arg — регулируемый активностью белок, связанный с цитоскелетом; PSD95 — белок постсинаптического уплотнения-95.

в микроглии спинномозговых нервов крыс с невропатией [55]. *In vitro* добавление ИЛ-10 напрямую стимулировало экспрессию  $\beta$ -эндорфина в первичной микроглии [55]. Блокада ИЛ-10 нейтрализующим антителом полностью подавляла индуцированную экзенатидом экспрессию  $\beta$ -эндорфина *in vitro* и *in vivo*, эффективно аннулируя его механистическое антиаллодиническое действие у крыс с невропатией [55]. Фармакологические ингибиторы и опосредованная ми-РНК дезактивация p38 $\beta$  полностью подавляла выработку ИЛ-10 в микроглии в культуре [55]. Экспрессия  $\beta$ -эндорфина была опосредована аутокринной активацией рецептора ИЛ-10 $\alpha$  и фосфорилированием STAT3 на последующих стадиях [55]. Кроме того, экзенатид улучшает восстановление после травмы спинного мозга (ТСМ), изменяя поляризацию макрофагов, инфильтрирую-

щих поврежденный спинной мозг, в сторону противовоспалительного фенотипа M2 [57].

В недавнем исследовании 2025 г. с помощью крупномасштабного протеомного анализа образцов сыроворотки из двух клинических исследований 3 фазы Maretti и соавт. показали, что семаглутид модулирует циркулирующий протеом у людей с избыточным весом и ожирением независимо от наличия диабета [59]. Следует отметить, что лечение семаглутидом было связано со снижением количества белков, активирующихся при нейропатической боли, и повышением числа белков, которые обычно дезактивируются при данном состоянии, что дополнительно подтверждает потенциальную терапевтическую пользу семаглутида при лечении нейропатической боли [59]. Данные исследований АР-ГПП-1 представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Доклинические доказательства в пользу АР-ГПП-1 для лечения нейропатической боли**

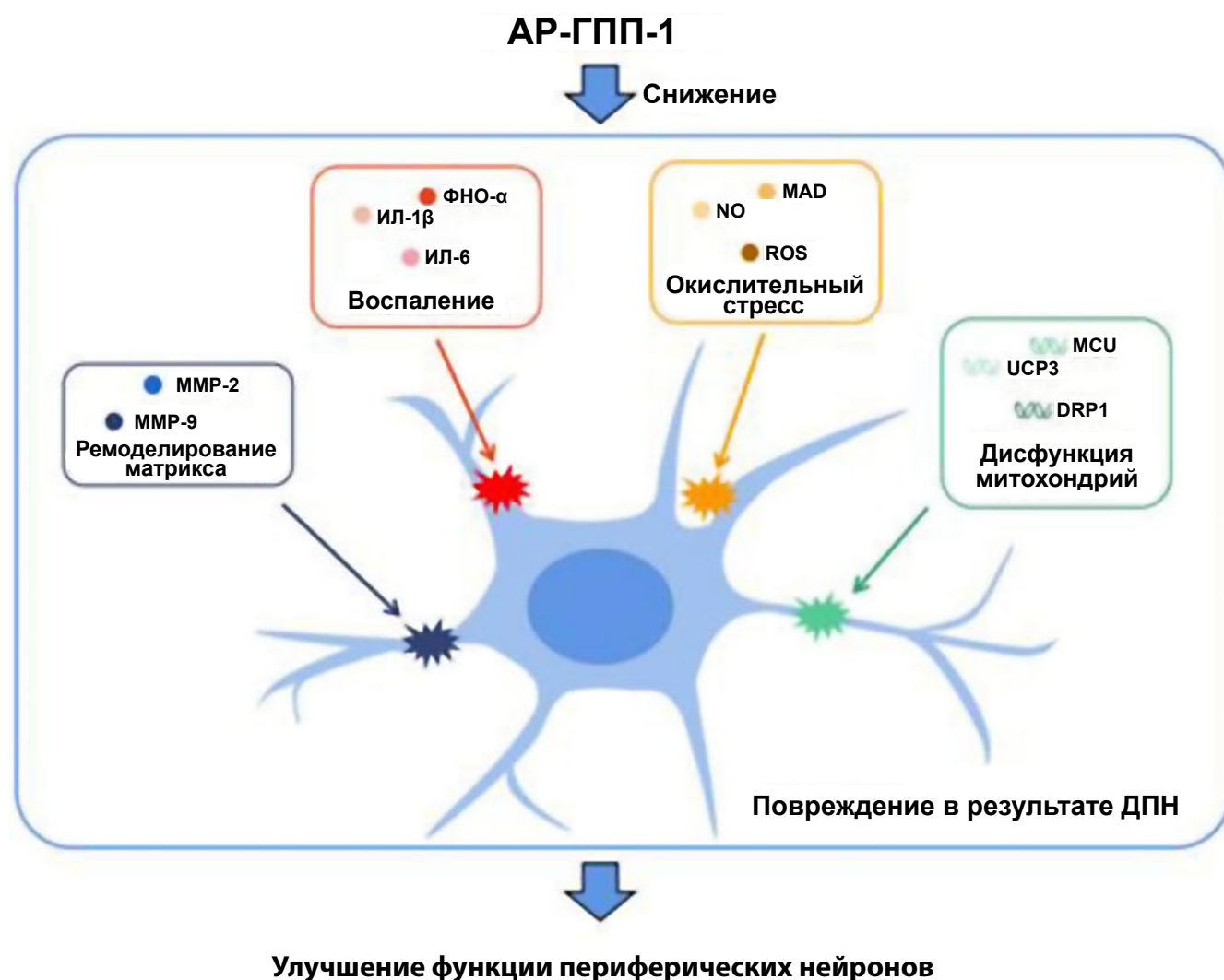
| Соединение                            | Модель                                                              | Ключевые результаты                                                                                                                                                                             | Ссылка |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Доказательства <i>in vitro</i></b> |                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |        |
| Экзенатид                             | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | ИЛ-10 в микроглии опосредовал экспрессию $\beta$ -эндорфина после активации Р-ГПП-1 посредством аутокринного cAMP/ПКА/ p38 $\beta$ / CREB и последующего сигнального пути рецептора ИЛ-10/STAT3 | [55]   |
| Экзенатид                             | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | Активация Р-ГПП-1 микроглии спинного мозга смягчала воспалительные реакции за счет изменения экспрессии генов и структуры                                                                       | [56]   |
| Экзенатид                             | Боль, вызванная ТСМ, у крыс                                         | Экзенатид смещал поляризацию макрофагов от профиля M1 до M2                                                                                                                                     | [57]   |
| Экзенатид                             | Боль, вызванная ТСМ, у крыс                                         | Экзенатид снижал стресс ЭС и улучшал функцию задних конечностей                                                                                                                                 | [58]   |
| Экзендин-4                            | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | Экзендин облегчал нейровоспаление и способствовал восстановлению когнитивной функции по пути Р-ГПП-1                                                                                            | [60]   |
| Экзендин-4                            | Нейропатическая боль, вызванная травмой с сохранением нерва у мышей | Экзендин-4 облегчал нарушения памяти (распознавания) посредством подавления пути AMPK/NF- $\kappa$ B и повышал экспрессию синаптических белков.                                                 | [61]   |
| Тенеглиптин                           | Нейропатическая боль, индуцированная ЧПСН, у крыс                   | Тенеглиптин показал легкое антиноцицептивное действие при острой боли и значительные обезболивающие эффекты при невропатической боли                                                            | [62]   |
| SM и 8-О-ацетил-SM                    | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | SM и 8-О-ацетил-SM были ортостерическими, обратимыми и истинными агонистами Р-ГПП-1                                                                                                             | [63]   |
| SM                                    | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | SM уменьшал нейропатическую боль за счет активации Р-ГПП-1 в спинном мозге и последующей стимуляции экспрессии $\beta$ -эндорфина в микроглии посредством сигнального пути p38 MAPK             | [64]   |
| Морронисид                            | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | Морронисид был ортостерическим агонистом Р-ГПП-1 и облегчал нейропатическую боль посредством активации Р-ГПП-1 в спинном мозге                                                                  | [65]   |
| Морронисид                            | Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс                        | Морронисид облегчал нейропатическую боль посредством экспрессии ИЛ-10 и $\beta$ -эндорфина в микроглии                                                                                          | [66]   |
| <b>Клинические доказательства</b>     |                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |        |
| Семаглутид                            | Участники с избыточным весом или ожирением                          | Семаглутид модулировал экспрессию белков, связанных с нейропатической болью, снижал содержание белков, которое обычно повышается, и повышал содержание тех, которые обычно снижаются            | [59]   |

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; ЛСМН — лигирование спинномозгового нерва; ТСМ — травма спинного мозга; ЧПСН — частичное пересечение седалищного нерва; SM — метиловый эфир шанжизид; ИЛ-10 — интерлейкин-10; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; ПКА — протеинкиназа A; CREB — белок, связывающийся с ответным элементом cAMP; p38 $\beta$  — p38 митоген-активируемая протеинкиназа- $\beta$ ; STAT3 — передатчик сигналов и активатор транскрипции 3; ЭС — эндоплазматическая сеть; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа-B.

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) — распространенное и инвалидизирующее осложнение сахарного диабета, возникающее в результате повреждения нейронов из-за длительной гипергликемии. Больные ДПН часто испытывают симметричные сенсорные симптомы, обычно в форме боли, ощущения покалывания и пощипывания, а также негативные симптомы, такие как онемение [69]. Такие проявления сильно сказываются на качестве жизни, часто связаны с психологическими сопутствующими нарушениями, такими как тревожность и депрессия [70]. АР-ГПП-1 имеют разнообразные биологические функции, что дела-

ет их потенциальным вариантом лечения при ДПН. Данные экспериментов на животных подтверждают благоприятный эффект АР-ГПП-1 при ДПН. Семаглутид снижал активацию микроглии спинного мозга и астроцитов и уменьшал содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и конечных продуктов гликозилирования поздней стадии (КПГ) [78]. Клинические исследования дополнительно подчеркивают благоприятное действие АР-ГПП-1 при ДНП. У больных СД2, получающих интенсивное лечение для контроля гликемии, лечение экзенатидом значительно усиливало регенерацию нервов и облегчало боль [88]. Еще в одном клиническом исследовании участникам с ДПН проводили УЗИ, оценку симптомов нейропатии и исследования нервной



**Рис. 3.** АР-ГПП-1 улучшали функцию нейронов, поврежденных в результате ДПН, за счет снижения воспаления, окислительного стресса, дисфункции митохондрий и ремоделирования матрикса. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [82]. Авторское право 2024, Frontiers Media S.A.

**Сокращения:** АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; MMP-2 — матриксные металлопротеиназы-2; MMP-9 — матриксные металлопротеиназы-9; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ ; ИЛ-6 — интерлейкин-6; MAD — малоновый диальдегид; NO — оксид азота; ROS — реакционноспособные соединения кислорода; MCU — митохондриальный унипортер кальция; UCP3 — разобщающий белок 3; DRP1 — белок, родственник динамину 1.

проводимости до и после лечения АР-ГПП-1 (семаглутид или дулаглутид) в течение месяца [81]. Результаты показали значительное снижение площади поперечного сечения (ППС) большеберцового нерва, которая является показателем набухания нерва; у 86 % участников ППС уменьшилась, а у 32 % морфология нерва вернулась в норму [81]. Отмечено улучшение оценок тяжести нейропатии и проведения импульсов по чувствительным нервам, и последующее наблюдение через 3 месяца показало значительное снижение ППС нерва и улучшение

клинических исходов. Эти благоприятные эффекты, по-видимому, не зависели от изменений гликированного гемоглобина (HbA1c) или ИМТ, что говорит о возможном прямом нейропротекторном действии АР-ГПП-1 [81]. В совокупности, АР-ГПП-1 участвуют в регуляции ДНП, главным образом за счет подавления ремоделирования матрикса, воспаления, окислительного стресса и дисфункции митохондрий, а также улучшения структуры и функции нервов (рис. 3) [82–85]. Краткое описание исследований АР-ГПП-1 при ДПН представлено в таблице 5.

**Таблица 5. Доклинические и клинические данные в пользу лечения АР-ГПП-1 при диабетической периферической нейропатии**

| Соединение                            | Модель/заболевание                                           | Ключевые результаты                                                                                                                                       | Ссылка |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Доказательства <i>in vitro</i></b> |                                                              |                                                                                                                                                           |        |
| Лираглутид                            | Клетки SH-SY5Y, индуцированные метилглюкосалем               | Лираглутид снижал окислительный стресс и улучшал энергетический метаболизм                                                                                | [72]   |
| Экзендин-4                            | Клетки SH-SY5Y, индуцированные высокой концентрацией глюкозы | Экзендин-4 защищал от дисфункции митохондрий, вызванной высокой концентрацией глюкозы, и окислительного стресса посредством сигнального пути Р-ГПП-1 /Akt | [71]   |
| <b>Доказательства <i>in vivo</i></b>  |                                                              |                                                                                                                                                           |        |
| Экзенатид                             | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Экзенатид смягчал снижение скорости проведения по двигательным нервам и уменьшение плотности нервных волокон в дерме на лапах                             | [73]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Лираглутид предотвращал дисфункцию нервов посредством сигнальных путей p38 MAPK/NFκB независимо от контроля гликемии                                      | [11]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным никотинамидом и STZ         | Лираглутид уменьшал поведенческие отклонения у животных и подавлял воспаление, окислительный стресс и ремоделирование внеклеточного матрикса              | [12]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Введение лираглутида в желудочки мозга уменьшало температурную и механическую аллодинию                                                                   | [75]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | GSK3β способствовал обезболивающему эффекту лираглутида посредством микроглиальной инфламмосомы NLRP3                                                     | [76]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Лираглутид облегчал диабетическую боль за счет снижения воспаления и окислительного стресса                                                               | [26]   |
| Лираглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Прониосомы с лираглутидом подавляли окислительный стресс и воспаление и нормализовали структуру седалищного нерва                                         | [77]   |
| Экзенатид, богатый аргинином          | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Экзенатид, богатый аргинином, усиливал экспрессию основного белка миелина и улучшал неврологическую функцию                                               | [74]   |
| Семаглутид                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Семаглутид облегчал диабетическую боль, подавляя воспаление и окислительный стресс                                                                        | [78]   |
| Экзендин-4                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | Экзендин-4 предотвращал дегенерацию периферических нервов посредством антиапоптотического действия и восстановления концентрации цАМФ                     | [84]   |
| PKF275-055                            | Крысы с диабетом, индуцированным STZ                         | PKF275–055 восстанавливал порог механической чувствительности до примерно 50 % и постепенно нормализовал реакцию на температурный раздражитель            | [79]   |
| <b>Клинические доказательства</b>     |                                                              |                                                                                                                                                           |        |
| Экзенатид                             | СД2                                                          | Экзенатид ускорял регенерацию нерва роговицы                                                                                                              | [80]   |
| Дулаглутид и семаглутид               | СД2                                                          | АР-ГПП-1 снижали тяжесть нейропатии и нормализовали структуру и функцию нервов                                                                            | [81]   |

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Akt — протеинкиназа B; STZ — стрептозотцин; цАМФ — циклическая аденозинмонофосфатаза; СД2 — сахарный диабет 2 типа.



## ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Головные боли — неоднородная группа состояний, характеризующихся периодической или постоянной болью, которую часто описывают как пульсирующую или подобную давлению. Заметными первопричинами среди них являются мигрень и внутричерепная гипертензия. При моделировании хронической мигрени (ХМ) у мышей с помощью нитроглицерина экспрессия Р-ГПП-1 была заметно повышена и совпадала по локализации с микроглией и астроцитами в каудальном ядре тройничного нерва (КЯТН) [86]. Лечение лираглутидом эффективно облегчало центральную сенсibilизацию, связанную с ХМ (рис. 4А) [86]. С точки зрения механизма, введение лираглутида подавляло повышение концентрации связанных с болью маркеров в КЯТН, включая пептид, родственник кальцитонину (CGRP), c-fos и компоненты сигнального пути PI3K/Akt [86]. Кроме того, лираглутид снижал активацию микроглии в КЯТН, о чем свидетельствует снижение экспрессии Iba-1 и снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [94]. Он также смягчал морфологические изменения в микроглии, такие как сокращение отростков [86]. Эксперименты *In vitro* с использованием стимулированной ЛПС микроглии BV-2 подтвердили, что лираглутид снижает концентрации белков ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [86]. Еще одно исследование показало, что лираглутид облегчает связанную с ХМ гипералгезию за счет снижения концентрации CGRP, фосфорилированного ERK (p-ERK) и белка c-fos в КЯТН, с сопутствующим повышением высвобождения ИЛ-10 (рис. 4В) [87].

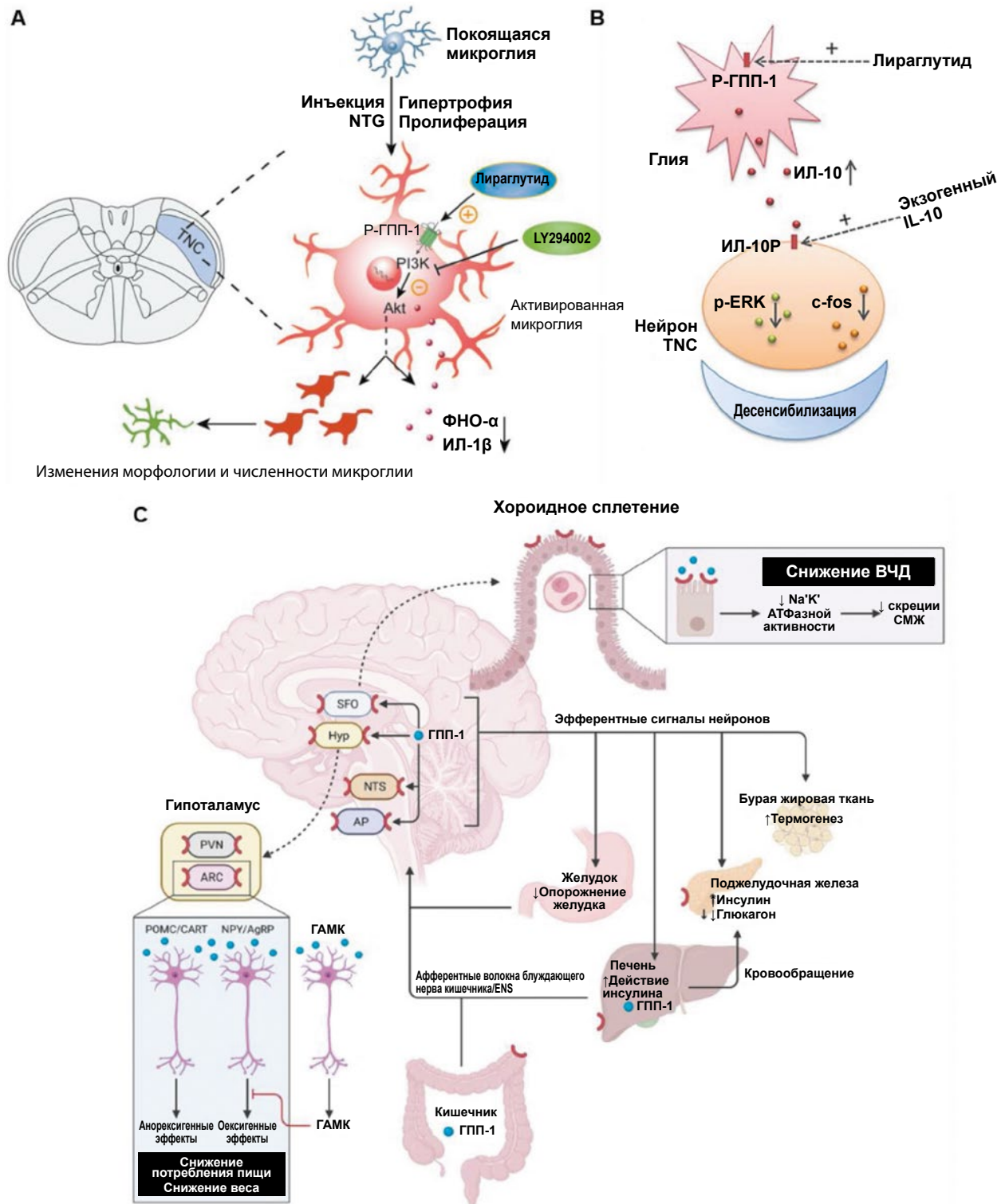
Повышенное внутричерепное давление (ВЧД), часто сопровождающееся головными болями, связано с регуляцией секреции спинномозговой жидкости (СМЖ) под действием Р-ГПП-1, который экспрессируется в хороидном сплетении людей и грызунов [88]. Экзендин-4 показал опосредованное Р-ГПП-1 снижение ВЧД у грызунов с индуцированной гидроцефалией за счет подавления активности Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-зависимой аденозинтрифосфатазы в хороидном сплетении [89]. Это дает основания полагать, что АР-ГПП-1 можно применять также и для лечения головных болей, связанных с ВЧД. В открытом, одноцентровом предварительном исследовании типа случай-контроль изучались эффекты АР-ГПП-1 у людей с идиопатической внутричерепной гипертензией (ИВЧГ) и ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) (рис. 4С) [90]. Опытная группа ( $n = 13$ ) получала семаглутид или лираглутид вместе со стандартными мерами, направленными на снижение веса, тогда как в контрольной группе ( $n = 26$ ) применялись только стандартные меры по снижению веса [90]. Через 6 месяцев у участников группы, получавшей АР-ГПП-1, снижение веса было значительно больше, чем в контрольной группе [90]. Это снижение веса сопровождалось сокращением головной боли в днях и снижением потребности в ацетазоламиде [90].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В текущем обзоре рассматриваются эволюционирующие знания о роли АР-ГПП-1 в лечении различных болевых состояний, наряду с традиционным применением для лечения метаболических заболеваний. Как универсальные терапевтические средства, АР-ГПП-1 показали свою пользу при ряде болевых синдромов, включая воспалительную ноцицепцию, висцеральную гиперчувствительность, нейропатическую боль, ДПН, раковую боль и головные боли (рис. 1). В условиях воспалительной боли доклинические исследования показали устойчивый противовоспалительный и антиноцицептивный эффект за счет высвобождения  $\beta$ -эндорфина в спинном мозге и модуляции микроглии [23, 27]. В условиях ОА доклинические модели подчеркивают прямое антикатаболическое и иммуномодулирующее действие (т. е. лираглутид снижает содержание ИЛ-6, ММП-3) [38]. АР-ГПП-1 показали себя многообещающими для регуляции нервной системы кишечника, иммунной системы и эндокринных путей, предлагая терапевтический потенциал для лечения таких состояний, как СРК [42–49, 51]. Доклинические данные подтверждают роль АР-ГПП-1 в облегчении нейропатической боли за счет модуляции активности микроглии, выработки воспалительных цитокинов и высвобождения  $\beta$ -эндорфина [55, 57, 60, 62–66]. АР-ГПП-1 также подавляли воспалительную сигнализацию, способствуя эффективности обезболивания при нейропатической боли, особенно хронической [56, 61]. В особенности, обезболивающий эффект достигается без развития толерантности, что дает значительное преимущество над традиционными стратегиями облегчения боли. АР-ГПП-1 облегчали ДПН по разным механизмам, включая уменьшение воспаления, окислительного стресса и ремоделирования внеклеточного матрикса, одновременно нормализуя структуру, функцию нервов и энергетический метаболизм [11, 12, 26, 71–78]. Обнаружено, что АР-ГПП-1 модулируют патогенез и прогрессирование мигрени за счет ослабления нейровоспаления и подавления гиперактивности нейронов [86, 87]. АР-ГПП-1 также снижают ВЧД и облегчают симптомы головной боли. Связанные с такими состояниями, как ИВЧГ, особенно у женщин [90–93]. АР-ГПП-1 показали значительный потенциал в качестве нового класса препаратов для облегчения онкологической боли. Доклинические данные показывают, что активация Р-ГПП-1 в спинном мозге ослабляет аллодинию за счет высвобождения  $\beta$ -эндорфина [23]. Однако клинических исследований на людях для подтверждения эффективности пока не проводилось.

## ВЫВОД И ПЕРСПЕКТИВЫ

Появляющиеся доклинические данные дают основания полагать, что АР-ГПП-1 могут представлять собой новый класс препаратов для облегчения боли.



**Рис. 4.** (А) Лечение лираглутидом подавляло пролиферацию микроглиальных клеток, морфологические изменения и экспрессию воспалительных цитокинов посредством пути PI3K/Akt у мышей с ХМ. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [86]. Авторское право 2021, Springer Nature. (В) Лираглутид активировал глиальные Р-ГПП-1 и способствовал высвобождению ИЛ-10 в КЯТН мышей с ХМ. Воспроизводится с разрешения [87]. Авторское право 2023, Elsevier. (С) ГПП-1, секретируемый в кишечнике, достигал хоройдного сплетения, снижая активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазы, приводя к снижению секреции СМЖ и, следовательно, снижению ВЧД. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [90]. Авторское право 2023, Springer Nature.

Сокращения: Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; TNC — каудальное ядро тройничного нерва; NTG — нитроглицерин; PI3K — фосфатидилинозит-3-киназа; Akt — протеинкиназа В; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ ; ИЛ-10 — интерлейкин-10; ИЛ-10Р — рецептор интерлейкина-10; p-ERK — фосфорилированный ERK; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; SFO — субфорикулярный орган; Нур — гипоталамус; NTS — ядро одиночного пути; AP — самое заднее поле; PVN — паравентрикулярное ядро; ARC — дугообразное ядро; POMC — проопиомеланокортин; CART — транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином; NPY — нейропептид Y; AgRP — пептид, родственный агутти; ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота; ВЧД — внутричерепное давление; СМЖ — спинномозговая жидкость.

## Комментарий главного редактора

Включение семаглутида (2,4 мг) в новейшие российские клинические рекомендации по лечению ожирения (2024) как одного из препаратов первой линии, обеспечивающего выраженное снижение массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани, длительное удержание достигнутого результата, предопределило потребность в доступных и безопасных препаратах. Препарат Велгия® (ПАО «Промомед») — первый полностью отечественный семаглутид, соответствующий всем требованиям рекомендаций. Велгия® производится на основе оригинальной технологии твердофазного химического синтеза (ТФХС) и очистки активной фармацевтической субстанции (АФС), разработанной ПАО «Промомед». Данная методика позволила существенно снизить количество дополнительных примесей по сравнению с препаратами-предшественниками, что способствует повышению эффективности и безопасности терапии.

В мае 2025 г. появился новый вариант Велгии — Велгия® Эко, который не содержит консервантов: только семаглутид и буферный раствор, что помогает снизить риск аллергических реакций и повысить безопасность длительной терапии. Велгия® Эко выпускается в однодозовых одноразовых автоинжекторах, интуитивно-понятных и удобных для использования. Внедрение в клиническую практику препаратов Велгия® (семаглутид 2,4 мг) и Велгия® Эко, созданных на основе инновационной технологии химического синтеза, представляется значимым событием, расширяющим возможности лечения пациентов с ожирением в РФ.

Хотя начальные клинические наблюдения показали многообещающий эффект при определенных состояниях, таких как ДПН, СРК и ИВЧГ, необходимы тщательные клинические исследования для подтверждения их эффективности, изучения механизмов, независимых от потери веса, и установления подробных профилей безопасности при разных болезненных состояниях. В настоящее время многие АР-ГПП-1 уже одобрены для лечения диабета и ожирения, и их можно было бы применять также с другой целью — для облегчения болевых синдромов. Такое применение в новых целях соответствует парадигмам прецизионной медицины, позволяя индивидуально подбирать подходы для пациентов с сопутствующими нарушениями, такими как ожирение, диабет и хроническая боль. Однако их перенос в клиническую практику зависит от заполнения критических пробелов, включая необходимость в тщательных исследованиях с участием людей, долговременной оценке безопасности и прояснения механизмов.

При будущих исследованиях следует отдавать приоритет разработке агонистов нового поколения, исследованию комбинированной терапии и интегрированных подходов доказательной медицины, чтобы оптимизировать результаты пациентов. Заполнив эти пробелы, АР-ГПП-1 могли бы ознаменовать новую эру в лечении боли, дав надежду пациентам с устойчивыми или сложными болевыми синдромами.



### Литература

- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 9 (1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
- D'Alessio D (2016) Is GLP-1 a hormone: whether and when? *J Diabetes Investig* 7 (suppl 1):150–55. <https://doi.org/10.1111/jdi.12466>
- Mentlein R (2009) Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23 (4):443–452. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.005>
- Deacon CF (2004) Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 36 (11–12):761–765. <https://doi.org/10.1055/s-2004-0826160>
- Campbell JE, Drucker DJ (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 17 (6):819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
- Sun L, Zheng ZM, Shao CS, Zhang ZY, Li MW, Wang L, Wang H, Zhao GH, Wang P (2022) Rational design by structural biology of industrializable, long-acting antihyperglycemic GLP-1 receptor agonists. *Pharmaceuticals (Basel)* 615. <https://doi.org/10.3390/ph15060740>
- Gilbert MP, Pratley RE (2020) GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of Head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
- Ibrahim SS, Ibrahim RS, Arabi B, Brockmueller A, Shakibaei M, Busselberg D (2024) The effect of GLP-1R agonists on the medical triad of obesity, diabetes, and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 43 (4):1297–1314. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-0192-9>
- Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, da Silva Soares M, de Souza GA, Fidalgo TM, Araujo AC, de Souza Gonzaga HF, de Bortoli Teixeira D, de Silva Ullmann O, Sloan T, Sloan KP LA (2022) GLP-1a: going beyond traditional use. *Int J Mol Sci* 23 (2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020739>
- Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR (2019) GLP-1: molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int* 128:94–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
- Ma J, Shi M, Zhang X, Liu X, Chen J, Zhang R, Wang X, Zhang H (2018) GLP-1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 MAPK/NF-κB signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med* 41 (5):2977–2985. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3509>
- Moustafa PE, Abdelkader NF, El Awdan SA, El-Shabrawy OA, Zaki HF (2018) Liraglutide ameliorated peripheral neuropathy in diabetic rats: involvement of oxidative stress, inflammation and extracellular matrix remodeling. *J Neurochem* 146 (2):173–185. <https://doi.org/10.1111/jnc.14336>
- Mohiuddin MS, Himeno T, Inoue R, Miura-Yura E, Yamada Y, Nakai-Shimoda H, Asano S, Kato M, Motegi M, Kondo M, Seino Y, Tsunekawa S, Kato Y, Suzuki A, Naruse K, Kato K, Nakamura J, Kamiya H (2019) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist protects dorsal root ganglion neurons against oxidative insult. *J Diabetes Res* 2019 (9426014). <https://doi.org/10.1155/2019/9426014>
- McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, Soczynska JK, Alsuwaidan M, Woldeyohannes HO, Kim AS, Gallagher LA (2013) The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res* 237:164–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.021>
- Zhang L, Zhang W, Tian X (2023) The pleiotropic of GLP-1/GLP-1R axis in central nervous system diseases. *Int J Neurosci* 133 (5):473–491. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1924707>
- Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltete D, Derkinderen P, Houeto JL, Anheim M, Benatru I, Boraud T, Brefel-Courbon C, Carriere N, Catala H, Colin O, Corvol JC, Damier P, Dellapina E, Devos D, Drapier S, Fabbri M, Ferrier V, Foubert-Samier A, Frismand-Kryloff S, Georget A, Germain C, Grimaldi S, Hardy C, Hopes L, Krystkowiak P, Laurens B, Lefaucheur R, Mariani LL, Marques A, Marse C, Ory-Magne F, Rigalleau V, Salhi H, Saubion A, Stott SRW, Thalamos C, Thiriez C, Tir M, Wyse RK, Benard A, Rascol O, Group LS (2024) Trial of Lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 390 (13):1176–1185. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312323>
- Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH (2022) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res* 186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>



18. Watson KT, Wroolie TE, Tong G, Foland-Ross LC, Frangou S, Singh M, McIntyre RS, Roat-Shumway S, Myoraku A, Reiss AL, Rasgon NL (2019) Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 356:271–278. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.006>
19. Tang H, Lu Y, Okun MS, Donahoe WT, Ramirez-Zamora A, Wang F, Huang Y, Armstrong M, Svensson M, Virnig BA, DeKosky ST, Bian J, Guo J (2024) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's Disease in patients with type 2 diabetes: a Population-based Cohort Study. *Mov Disord* 39 (11):1960–1970. <https://doi.org/10.1002/mds.29992>
20. 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, Tebbes S, Foltynie T (2017) Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390 (10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
21. Du H, Meng X, Yao Y, Xu J (2022) The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1033479. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1033479>
22. Reich N, Holscher C (2022) The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: an in-depth review. *Front Neurosci* 16:970925. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.970925>
23. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, Ma AN, Wang YX (2014) Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci* 34 (15):5322–5334. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014>
24. Aykan DA, Kesim M, Ayan B, Kurt A (2019) Anti-inflammatory and antinociceptive activities of glucagon-like peptides: evaluation of their actions on serotonergic, nitric, and opioidergic systems. *Psychopharmacology* 236 (6):1717–1728. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5154-7>
25. Park CK, Go EJ, Jo H, Hwang SM, Rahman MM, Park J, Lee JY, Jo YY, Jung Y, Berta T, Kim YH (2024) GLP-1 and its derived peptides mediate Pain Relief through Direct TRPV1 inhibition without affecting Thermoregulation. *Res Sq*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4233732/v1>
26. Gateva P, Hristov M, Ivanova N, Vasileva D, Ivanova A, Sabit Z, Bogdanov T, Apostolova S, Tzoneva R (2024) Antinociceptive behavior, glutamine/glutamate, and neopterin in early-stage streptozotocin-induced diabetic neuropathy in liraglutide-treated mice under a standard or enriched environment. *Int J Mol Sci* 25. <https://doi.org/10.3390/ijms251910786>
27. Fan H, Gong N, Li TF, Ma AN, Wu XY, Wang MW, Wang YX (2015) The non-peptide GLP-1 receptor agonist WB4–24 blocks inflammatory nociception by stimulating beta-endorphin release from spinal microglia. *Br J Pharmacol* 172 (1):64–79. <https://doi.org/10.1111/bph.12895>
28. Gong N, Fan H, Ma AN, Xiao Q, Wang YX (2014) Geniposide and its iridoid analogs exhibit antinociception by acting at the spinal GLP-1 receptors. *Neuropharmacology* 84:31–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.04.007>
29. Cho PG, Jang JH, Ko S, Shin DA, Chung S, Chang MC (2023) The Effect of Evogliptin Tartrate on Controlling Inflammatory Pain. *Biomedicines* 11:11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112990>
30. Balogh M, Varga BK, Karadi DA, Riba P, Puskar Z, Kozsuresk M, Al-Khrasani M, Kiraly K (2019) Similarity and dissimilarity in antinociceptive effects of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors, Diprotin A and vildagliptin in rat inflammatory pain models following spinal administration. *Brain Res Bull* 147:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.02.001>
31. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF (2000) Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 133 (8):635–646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
32. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R (2014) Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev* 15 (7):578–586. <https://doi.org/10.1111/obr.12173>
33. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C (2001) Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (5):622–627. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801585>
34. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 18 (4):476–499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.013>
35. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 22 (3):363–388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
36. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekshus I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanoli G, Vliet A, Vlieland TP (2013) European League Against Rheumatism recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 72 (7):1125–1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>
37. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P, American College of R (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64 (4):465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>
38. Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, Bismuth K, Jacques C, Berenbaum F (2022) Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep* 12 (1):1567. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05323-7>
39. Chen J, Xie JJ, Shi KS, Gu YT, Wu CC, Xuan J, Ren Y, Chen L, Wu YS, Zhang XL, Xiao J, Wang DZ, Wang XY (2018) Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis* 9 (2):212. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0217-y>
40. Gudbergensen H, Henriksen M, Waehrens EE, Overgaard A, Bliddal H, Christensen R, Boesen MP, Knop FKK, Astrup A, Rasmussen MU, Bartholdy C, Daugaard C, Bartels EM, Ellegaard K, Heitmann BL, Kristensen LE (2019) Effect of liraglutide on body weight and pain in patients with overweight and knee osteoarthritis: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *BMJ Open* 9 (5):e024065. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024065>
41. Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, Chen Y, Song Y, Zhang C (2023) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis* 82 (9):1218–1226. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223845>
42. Samajdar SS, Bhaduri G, Ghoshal PK, Mukherjee S, Pal J, Chatterjee N, Joshi SR (2024) Dual effects of dulaglutide on glycemic control and knee osteoarthritis pain in elderly patients with type 2 diabetes. *Pain Manag* 14 (7):365–373. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2402214>
43. Li H, Chen J, Li B, Fang X (2020) The protective effects of dulaglutide against advanced glycation end products (AGEs) — induced degradation of type II collagen and aggrecan in human SW1353 chondrocytes. *Chem Biol Interact* 322:108968. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108968>
44. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Udden Hemmingsson J, Hjelmestaeth J, Hoffmann Morville T, Koroleva A, Skov Neergaard J, Velez Sanchez P, Wharton S, Wizert A, Kristensen LE, Group SS (2024) Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 391 (17):1573–1583. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2403664>
45. Collins SM, Piche T, Rampal P (2001) The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. *Gut* 49 (6):743–745. <https://doi.org/10.1136/gut.4.9.6.743>
46. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE (1991) How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 32 (1):73–79. <https://doi.org/10.1136/gut.3.2.1.73>
47. Anand U, Yangou Y, Akbar A, Quick T, MacQuillan A, Fox M, Sinisi M, Korchev YE, Jones B, Bloom SR, Anand P (2018) Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) expression by nerve fibres in inflammatory bowel disease and functional effects in cultured neurons. *PLoS ONE* 13 (5):e0198024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198024>
48. O'Brien R, O'Malley D (2020) The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 32 (2):e13738. <https://doi.org/10.1111/nmo.13738>
49. Yang Y, Cui X, Chen Y, Wang Y, Li X, Lin L, Zhang H (2014) Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol* 65 (3):349–357
50. Cui X, Zhao X, Wang Y, Yang Y, Zhang H (2020) Glucagon — like peptide — 1 analogue exendin — 4 modulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells. *Mol Med Rep* 21 (4):1934–1940. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10976>
51. Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T (2018) Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 33 (1):232–239. <https://doi.org/10.1111/jgh.13808>
52. Hellstrom PM, Hein J, Bytzer P, Bjornsson E, Kristensen J, Schambye H (2009) Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 29 (2):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03870.x>
53. Li ZY, Zhang N, Wen S, Zhang J, Sun XL, Fan XM, Sun YH (2017) Decreased glucagon-like peptide-1 correlates with abdominal pain in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 41 (4):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.12.007>
54. Touny AA, Kenny E, Mansson M, Webb DL, Hellstrom PM (2022) Pain relief and pain intensity response to GLP-1 receptor agonist ROSE-010 in irritable bowel syndrome: clinical study cross-analysis with respect to patient characteristics. *Scand J Gastroenterol* 57 (7):783–791. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2041084>
55. Wu HY, Tang XQ, Mao XF, Wang YX (2017) Autocrine Interleukin-10 mediates Glucagon-Like Peptide-1 receptor-Induced spinal microglial beta-endorphin expression. *J Neurosci* 37 (48):11701–11714. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1799-17.2017>



56. Ma L, Ju P, Wang W, Wei J, Wang W, Zhao M, Ahmad KA, Wang Y, Chen J (2021) Microglial activation of GLP-1R signaling in Neuropathic Pain promotes Gene expression adaption involved in inflammatory responses. *Neural Plast* 2021:9923537. <https://doi.org/10.1155/2021/9923537>
57. Noguchi T, Katoh H, Nomura S, Okada K, Watanabe M (2024) The GLP-1 receptor agonist exenatide improves recovery from spinal cord injury by inducing macrophage polarization toward the M2 phenotype. *Front Neurosci* 18:1342944. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1342944>
58. Nomura S, Katoh H, Yanagisawa S, Noguchi T, Okada K, Watanabe M (2023) Administration of the GLP-1 receptor agonist exenatide in rats improves functional recovery after spinal cord injury by reducing endoplasmic reticulum stress. *IBRO Neurosci Rep* 15:225–234. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.09.003>
59. Maretty L, Gill D, Simonsen L, Soh K, Zagkos L, Galanakis M, Sibbesen J, Iglesias MT, Secher A, Valkenborg D, Purnell JQ, Knudsen LB, Tahrani AA, Geybels M (2025) Proteomic changes upon treatment with semaglutide in individuals with obesity. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03355-2>
60. Cui SS, Feng XB, Zhang BH, Xia ZY, Zhan LY (2020) Exendin-4 attenuates pain-induced cognitive impairment by alleviating hippocampal neuroinflammation in a rat model of spinal nerve ligation. *Neural Regen Res* 15 (7):1333–1339. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.272620>
61. Zhang LQ, Zhang W, Li T, Yang T, Yuan X, Zhou Y, Zou Q, Yang H, Gao F, Tian Y, Mei W, Tian XB (2021) GLP-1R activation ameliorated novel-object recognition memory dysfunction via regulating hippocampal AMPK/NF-kappaB pathway in neuropathic pain mice. *Neurobiol Learn Mem* 182:107463. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107463>
62. Kuthati Y, Rao VN, Busa P, Wong CS (2021) Teneilglutinin exerts Antinociceptive effects in rat model of partial sciatic nerve transection induced neuropathic pain. *Antioxid (Basel)* 10. <https://doi.org/10.3390/antiox10091438>
63. Zhu B, Gong N, Fan H, Peng CS, Ding XJ, Jiang Y, Wang YX (2014) Lamiophlomis Rotata, an orally available tibetan herbal painkiller, specifically reduces pain hypersensitivity states through the activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors. *Anesthesiology* 121 (4):835–851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000320>
64. Fan H, Li TF, Gong N, Wang YX (2016) Shanzhiside methylester, the principle effective iridoid glycoside from the analgesic herb Lamiophlomis Rotata, reduces neuropathic pain by stimulating spinal microglial beta-endorphin expression. *Neuropharmacology* 101:98–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.09.010>
65. Xu M, Wu HY, Liu H, Gong N, Wang YR, Wang YX (2017) Morroniside, a secoiridoid glycoside from Cornus officinalis, attenuates neuropathic pain by activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors. *Br J Pharmacol* 174 (7):580–590. <https://doi.org/10.1111/bjp.13720>
66. Tang X, Wu H, Mao X, Li X, Wang Y (2020) The GLP-1 receptor agonist morroniside attenuates neuropathic pain via spinal microglial expression of IL-10 and beta-endorphin. *Biochem Biophys Res Commun* 530 (3):494–499. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.080>
67. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y (2021) GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
68. Belo TCA, Santos GX, da Silva BEG, Rocha BLG, Abdala DW, Freire LAM, Rocha FS, Galdino G (2023) IL-10/beta-Endorphin-mediated neuroimmune modulation on Microglia during Antinociception. *Brain Sci* 13:5. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050789>
69. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, Di Salvo J, Epifani R, Piacevole A, Tagliaferri G, Rocco M, Iadiccio I, Docimo G, Rinaldi L, Sardù C, Salvatore T, Marfella R, Sasso FC (2023) Peripheral neuropathy in diabetes Mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci* 24 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms24043554>
70. Bai Y, Ma JH, Yu Y, Wang ZW (2022) Effect of cognitive-behavioral therapy or mindfulness therapy on Pain and Quality of Life in patients with Diabetic Neuropathy: a systematic review and Meta-analysis. *Pain Manag Nurs* 23 (6):861–870. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2022.05.005>
71. Pandey S, Mangmool S, Madreiter-Sokolowski CT, Wichaiyo S, Luangmonkong T, Parichitkarnond W (2023) Exendin-4 protects against high glucose-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in SH-SY5Y neuroblastoma cells through GLP-1 receptor/Epac/Akt signaling. *Eur J Pharmacol* 954:175896. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175896>
72. Qi L, Gao R, Chen Z, Lin D, Liu Z, Wang L, Lin L, Liu X, Liu X, Liu L (2022) Liraglutide reduces oxidative stress and improves energy metabolism in methylglyoxal-induced SH-SY5Y cells. *Neurotoxicology* 92:166–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.08.007>
73. Jolivald CG, Fineman M, Deacon CF, Carr RD, Calcutt NA (2011) GLP-1 signals via ERK in peripheral nerve and prevents nerve dysfunction in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab* 13 (11):990–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01431.x>
74. Shekunova EV, Kashkin VA, Muzhikyan ACapital AC, Makarova MN, Balabanyan VY, Makarov VG (2020) Therapeutic efficacy of arginine-rich exenatide on diabetic neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 866:172835. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172835>
75. Zhang Q, Li Q, Liu S, Zheng H, Ji L, Yi N, Bao W, Zhu X, Sun W, Liu X, Zhang S, Zuo C, Li Y, Xiong Q, Lu B (2022) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist attenuates diabetic neuropathic pain via inhibition of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in brain microglia. *Diabetes Res Clin Pract* 186:109806. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109806>
76. Zhang Y, Zhang Q, Bai Y, Zheng H, Ji L, Zhu X, Sun W, Liu X, Zhang S, Li Y, Lu B (2023) Glycogen synthase kinase-3beta involves in the analgesic effect of liraglutide on diabetic neuropathic pain. *J Diabetes Complications* 37 (3):108416. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108416>
77. Eissa RG, Eissa NG, Eissa RA, Diab NH, Abdelshafi NA, Shaheen MA, Elsabahy M, Hammad SK (2023) Oral prontosomal Amitriptyline and liraglutide for management of diabetic neuropathy: exceptional control over hyperglycemia and neuropathic pain. *Int J Pharm* 647:123549. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123549>
78. Lee SQ, Kuthati Y, Huang WH, Wong CS (2024) Semaglutide ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by inhibiting Neuroinflammation in the spinal cord. *Cells* 13:22. <https://doi.org/10.3390/cells13221857>
79. Bianchi R, Cervellini I, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Burkey B, Ghezzi P, Cavaletti G, Lauria G (2012) Beneficial effects of PKF275–055, a novel, selective, orally bioavailable, long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor in streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 340 (1):64–72. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.181529>
80. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Zirie MA, Qazi M, Almuhannadi H, Petropoulos IN, Khan A, Gad H, Migahid O, Megahed A, Al-Mohannadi S, AlMarri F, Al-Khayat F, Mahfoud Z, Al-Hamad H, Ramadan M, DeFronzo R, Malik RA (2021) Painful diabetic neuropathy is associated with increased nerve regeneration in patients with type 2 diabetes undergoing intensive glycemic control. *J Diabetes Investig* 12 (9):1642–1650. <https://doi.org/10.1111/jdi.13544>
81. Dhanapalaratnam R, Issar T, Lee ATK, Poynten AM, Milner KL, Kwai NCG, Krishnan AV (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reverse nerve morphological abnormalities in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia* 67 (3):561–566. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06072-6>
82. Liu C, Wu T, Ren N (2023) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1268619. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1268619>
83. Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H (2022) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists as potential myelination-inducible and anti-demyelinating remedies. *Front Cell Dev Biol* 10:950623. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.950623>
84. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS (2011) Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 164 (5):1410–1420. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01272.x>
85. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ (2017) Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 28 (2):88–103. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
86. Jing F, Zou Q, Wang Y, Cai Z, Tang Y (2021) Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation. *J Headache Pain* 22 (1):86. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01302-x>
87. Jing F, Zou Q, Pu Y (2023) GLP-1R agonist liraglutide attenuates pain hypersensitivity by stimulating IL-10 release in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *Neurosci Lett* 812:137397. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137397>
88. Zhou C, Zhou Y, Liu L, Jiang H, Wei H, Zhou C, Ji X (2024) Progress and recognition of idiopathic intracranial hypertension: a narrative review. *CNS Neurosci Ther* 30 (8):e14895. <https://doi.org/10.1111/cns.14895>
89. Botfield HF, Uldall MS, Westgate CSJ, Mitchell JL, Hagen SM, Gonzalez AM, Hodson DJ, Jensen RH, Sinclair AJ (2017) A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus. *Sci Transl Med* 9:404. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0972>
90. Krajnc N, Itariu B, Macher S, Marik W, Harreiter J, Michl M, Novak K, Wober C, Pemp B, Bsteh G (2023) Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 24 (1):89. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01631-z>
91. Mitchell JL, Lyons HS, Walker JK, Yiangou A, Grech O, Alimajstorovic Z, Greig NH, Li Y, Tsermoulas G, Brock K, Mollan SP, Sinclair AJ (2023) The effect of GLP-1 RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *Brain* 146 (5):1821–1830. <https://doi.org/10.1093/brain/awad003>
92. Grech O, Mitchell JL, Lyons HS, Yiangou A, Thaller M, Tsermoulas G, Brock K, Mollan SP, Sinclair AJ (2024) Effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist exenatide, used as an intracranial pressure lowering agent, on cognition in idiopathic intracranial hypertension. *Eye (Lond)* 38 (7):1374–1379. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02908-y>
93. Heckel B (2024) Idiopathic intracranial hypertension after Abrupt Cessation of Medication: a Case Report of Abrupt Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor Agonist Cessation and Review of the literature. *Curr Pain Headache Rep* 28 (6):453–456. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-041215-9>