

# GLP-1受体激动剂在1型糖尿病肥胖患者辅助治疗中的应用研究进展

周玮洋, 李小丹, 徐家恒, 于照祥\*

西安医学院第一附属医院全科医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

## 摘要

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-1RAs)通过增加高血糖诱导的胰岛素分泌、抑制高血糖期间胰高血糖素分泌、减慢胃排空、防止餐后血糖大幅增加以及减少热量摄入和体重等机制实现血糖和体重控制。临床上,胰岛素是1型糖尿病患者的核心治疗方法,但胰岛素导致的肥胖会增加1型糖尿病患者心血管疾病和代谢并发症的发生率,例如大动脉粥样硬化和慢性肾病等。近年来,已有临床研究将GLP-1受体激动剂作为1型糖尿病的辅助治疗药物,以协同改善1型糖尿病患者的肥胖率及后续不良事件的发生率。本文系统综述GLP-1RAs在1型糖尿病肥胖患者中的作用机制及临床研究进展,并展望其联合新型疗法的发展潜力。

## 关键词

1型糖尿病, GLP-1受体激动剂, 肥胖, 司美格鲁肽, 利拉鲁肽

# Research Progress on the Application of GLP-1 Receptor Agonists in the Adjuvant Treatment of Obese Patients with Type 1 Diabetes

Weiyang Zhou, Xiaodan Li, Jiaheng Xu, Zhaoxiang Yu\*

General Medicine Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 周玮洋, 李小丹, 徐家恒, 于照祥. GLP-1受体激动剂在1型糖尿病肥胖患者辅助治疗中的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 774-780. DOI: 10.12677/acm.2026.1641306

## Abstract

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RAs) realizes blood sugar and weight control by increasing insulin secretion induced by hyperglycemia, inhibiting glucagon secretion during hyperglycemia, slowing gastric emptying, preventing significant increase in postprandial blood sugar, and reducing calorie intake and weight. In clinical practice, insulin is the core treatment method for type 1 diabetes patients, but obesity caused by insulin will increase the incidence of cardiovascular disease and metabolic complications in type 1 diabetes patients, such as atherosclerosis and chronic kidney disease. In recent years, research has explored GLP-1RAs as an adjuvant treatment drug for type 1 diabetes to synergistically improve the obesity rate of type 1 diabetes patients and the incidence of subsequent adverse events. This article systematically reviews the mechanism and clinical research progress of GLP-1RAs in obese patients with type 1 diabetes, and looks forward to the development potential of its combination with new therapies.

## Keywords

Type 1 Diabetes, GLP-1 Receptor Agonists, Obesity, Simeglutide, Liraglutide

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

根据国际糖尿病联盟发布的最新全球糖尿病地图, 2024 年全球约有 940 万人患有 1 型糖尿病, 其中约 152 万人的年龄小于 20 岁[1]。2022 年发布的一项 1 型糖尿病发病率的模型指出, 预计到 2040 年, 全球 1 型糖尿病的发病人数将会达到 1700 万人[2]。1 型糖尿病, 又称自身免疫性糖尿病, 是人体自身免疫系统攻击胰岛  $\beta$  细胞后导致其数量减少, 导致进行性胰岛素分泌不足而使患者血糖升高的一种慢性疾病[3]。1 型糖尿病患者需终身依赖外源性胰岛素治疗, 然而, 胰岛素治疗常伴随体重增加, 约 30%~40% 的 1 型糖尿病患者合并超重或肥胖[4]。肥胖会增加 1 型糖尿病患者患心血管疾病以及慢性肾病的风险, 并且, 体重控制不理想会降低患者进行胰岛素治疗的依从性, 增加血糖控制的风险[5]。由于传统治疗模式难以兼顾血糖控制与体重管理, 所以在临床上需要探索 1 型糖尿病的辅助治疗策略。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂通过增加高血糖诱导的胰岛素分泌、抑制高血糖期间胰高血糖素分泌、减慢胃排空、防止餐后血糖大幅增加以及减少热量摄入和体重等机制实现血糖控制, 已经被证明具有减重和降低胰岛素使用剂量的作用[6]。GLP-1RAs 已经广泛应用于 2 型糖尿病和肥胖患者的治疗, 将 GLP-1RAs 作为辅助药物治疗 1 型糖尿病是一种可以探讨的研究方向。本文旨在梳理 GLP-1RAs 在 1 型糖尿病辅助治疗中的作用机制及最新临床证据, 为优化 1 型糖尿病患者的综合管理提供参考。

## 2. GLP-1 受体激动剂用于 1 型糖尿病肥胖辅助治疗的作用机制

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 作为肠促胰素家族的一员, 在血糖水平上升时, 通过促进胰岛素的分泌以及抑制胰高血糖素的释放, 发挥降低血糖的作用。然而, 人体内源性 GLP-1 的半衰期较短, 且长期的高血糖状态会抑制 GLP-1 的分泌。GLP-1 受体 (GLP-1 Receptor, GLP-1R) 广泛分布于胰岛  $\alpha$ 、 $\beta$  细胞、心脏、胃、脂肪组织、迷走神经和中枢神经系统等, 参与多种代谢过程。GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 Receptor

Agonists, GLP-1RAs)模拟内源性 GLP-1 的生理作用,其作用机制不依赖于葡萄糖水平,且不受内源性二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl Peptidase-4, DPP-4)的降解影响,从而在调节血糖水平方面发挥其独特的作用[7]。

## 2.1. GLP-1 受体激动剂改善 1 型糖尿病胰岛素抵抗的机制

目前,1 型糖尿病的主流治疗手段为胰岛素注射,然而,单纯依赖胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者往往面临血糖控制不佳的问题[8]。一项横断面研究发现,胰岛素的代谢作用促进了肝脏脂肪的合成并抑制了脂肪的分解,导致 1 型糖尿病患者在大量皮下注射胰岛素后,超重或肥胖的发病率上升[9]。此外,由于 1 型糖尿病患者需要频繁进行外周胰岛素皮下注射,可能导致 1 型糖尿病患者出现周围高胰岛素血症[10]。胰岛素与外周胰岛素受体(Insulin Receptor, IR)结合后,会激活 IR 细胞内的酪氨酸激酶结构域,进而磷酸化特定的酪氨酸,传递胰岛素信号,外周胰岛素过量暴露于 IR 可能导致细胞内的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,激活蛋白激酶 C 途径抑制 IR 内的酪氨酸激酶活性,从而降低细胞下游胰岛素信号的传导速度,影响肝细胞和肌肉细胞对葡萄糖的摄取和利用[11]。此外,胰岛素抵抗会干扰 1 型糖尿病患者的血糖控制,导致餐后高血糖,进而影响胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,造成胰高血糖素与胰岛素的平衡失调,进一步加剧胰岛素抵抗[12]。GLP-1 受体激动剂通过激活周围神经或血管内的 GLP-1 受体,促进局部微血管扩张,改善胰岛素靶组织的血流灌注,降低人体骨骼肌及其他细胞周围的高胰岛素血症,间接调节人体组织对胰岛素的吸收。该机制通过增加人类骨骼肌中的微血管募集,增强局部胰岛素作用,减少胰岛素用量,从而改善 1 型糖尿病患者的胰岛素抵抗状况[13]。

## 2.2. GLP-1 受体激动剂改善细胞炎症

1 型糖尿病的特征表现为自身免疫性炎症导致胰岛  $\beta$  细胞的破坏,从而减少了人体自身胰岛素的分泌。在肥胖患者中,脂肪组织的异常会加剧胰岛  $\beta$  细胞功能障碍[14]。1 型糖尿病的核心病理特征是自身免疫性炎症介导的胰岛  $\beta$  细胞破坏。在肥胖合并 T1D 的患者中,脂肪组织功能紊乱进一步加剧了全身低度炎症状态,表现为促炎性细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1)水平升高,进而激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路,诱导胰岛内巨噬细胞浸润和  $\beta$  细胞凋亡[15] [16]。研究表明,肥胖相关的炎症状态不仅加速了 T1D 的临床进展,还可能通过上调 MHC-II 类分子和共刺激分子的表达,增强自身抗原呈递,进一步激活自身反应性 T 细胞,推动胰岛自身免疫的持续进展[17]。GLP-1 受体激动剂在胰腺中的作用主要表现为降低血糖浓度。它通过增加胰岛素的合成和释放,以及增加新生、增殖和减少  $\beta$  细胞的凋亡来实现这一点。GLP-1 受体激动剂诱导  $\beta$  细胞释放胰岛素的机制为, GLP-1 受体激动剂通过激活胰岛细胞的腺苷酸环化酶,提高了胰岛细胞内的腺苷酸环化酶水平,腺苷酸环化酶的增加会增加胰岛细胞内蛋白质同工酶 A (PKA)依赖性的细胞内信号传递,以及由环磷酸酶(EPAC)依赖性过程直接激活的交换蛋白,这些途径的激活会抑制 ATP 调节的钾通道,增加 L 型电压门控钙通道的活性,并触发非特异性阳离子通道,这些作用共同导致胰岛细胞内的钙离子流入增加,从而增强钙离子诱导的胰岛素分泌,并且改善组织,例如肌肉组织、肝细胞等人体组织对葡萄糖的摄取[18] [19]。因此,在 T1D 特异性自身免疫进程中, GLP-1RAs 可能通过以下机制发挥干预作用:① 抑制树突状细胞和巨噬细胞的抗原呈递能力,减少自身反应性 T 细胞的活化;② 上调调节性 T 细胞(Treg)的比例和功能,增强免疫耐受性;③ 减少胰岛内 CXCL10 等趋化因子的表达,降低自身反应性 T 细胞向胰岛的趋化性迁移。

## 2.3. GLP-1 受体激动剂的行为调控

在 1 型糖尿病患者群体中,不恰当的饮食习惯被认为是导致肥胖率逐年上升的主要因素。然而,患者个体的代谢状态、临床治疗目标、个人偏好以及社会文化因素均会对体重管理与血糖控制的成效产生

影响[20]。此外, 由于生物心理社会因素, 如抑郁症、低血糖恐惧、压力、生活质量、对身体形象的文化理想、身体不满以及过往的节食经历等, 1 型糖尿病患者体重控制和饮食行为管理方面面临诸多挑战[21]。一项针对 1 型糖尿病青少年饮食失调风险的评估模型指出, 约 20%至 40%的青少年患者会自行减少胰岛素剂量以控制体重[22]。这种通过减少胰岛素剂量来防止体重增加的做法, 会导致慢性高血糖症的发生, 进而增加心血管系统、周围神经、眼部和肾脏并发症的风险, 显著提高死亡率。GLP-1 受体激动剂通过抑制迷走神经, 延缓餐后胃排空, 减少胃酸分泌, 增强饱腹感, 从而降低 1 型糖尿病患者的热量摄入, 避免额外热量的摄入[23]。在中枢神经系统中, GLP-1 受体激动剂可激活下丘脑室旁核(PVN)-促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的兴奋性神经元通路, 该通路激活后会加强厌食反应, 减少额外营养物质的摄入[24]。此外, GLP-1 受体激动剂还能促进脂肪组织的消耗。在脂肪细胞中, GLP-1 受体激动剂通过激活中枢神经中的 AMP 活化酶, 刺激棕色脂肪组织的产热和脂肪细胞的褐变, 增加棕色脂肪细胞中三酰甘油衍生脂肪酸和葡萄糖的产热和利用, 并通过中枢 GLP-1 受体激动剂的信号转导通路降低脂肪比例, 这是 GLP-1 受体激动剂减轻体重的机制之一, 并且该机制不受外周热量摄入的影响[25]。

### 3. GLP-1 受体激动剂药物在 1 型糖尿病肥胖辅助治疗中的研究进展

#### 3.1. 艾塞那肽

艾塞那肽, 作为全球首个获准上市的 GLP-1 受体激动剂, 已有大量研究证实其在降低糖尿病患者血糖及糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)水平、改善胰岛素抵抗以及保护胰腺  $\beta$  细胞功能方面的治疗效果[26]。美国国立卫生研究院的一项研究指出, 在新发 1 型糖尿病患者中, 经过 6 个月的艾塞那肽治疗, 平均体重减轻 4.2 公斤, 餐后胰岛素使用量从  $0.26 \pm 0.09$  单位/kg/天降至  $0.18 \pm 0.05$  单位/kg/天, 且未出现体重增加和低血糖的不良事件, 这表明艾塞那肽具有保护 1 型糖尿病患者胰岛功能的作用[26]。一项关于艾塞那肽短效剂型的临床试验显示, 通过逐渐增加剂量至受试者最大耐受剂量的方式, 从起始剂量为 2.5  $\mu\text{g}$ , 每日两次开始, 逐步增加至 10  $\mu\text{g}$ , 每日四次, 实验结果表明受试者餐前胰岛素剂量减少, 餐后血糖显著降低[27]。另一项针对艾塞那肽缓释剂型的实验, 通过 24 周的临床对照实验发现, 使用 2 mg 艾塞那肽缓释剂组与安慰剂组的 HbA1c 水平差异分别为 7.71%和 8.05%, 使用艾塞那肽缓释剂的 HbA1c 变化为-0.179%。与安慰剂组相比, 使用艾塞那肽的患者平均 HbA1c 降低, 同时保持了较低的外源性胰岛素剂量, 实验证明艾塞那肽缓释剂治疗可能对一些超重或可检测到 C 肽水平的 1 型糖尿病患者具有短期益处[28]。

#### 3.2. 利拉鲁肽

利拉鲁肽, 作为天然 GLP-1 的改良型长效类似物, 通过引入白蛋白结合 C16 脂肪酸侧链, 显著延长了其半衰期至 13 至 15 小时[29]。在一项为期 26 周的随机、双盲、安慰剂对照临床试验中, 研究者探讨了 1.8 mg 利拉鲁肽与胰岛素联合治疗对 1 型糖尿病患者的影响。该实验以受试者 HbA1c 的测试值 8.5%为基准, 结果显示, 相较于安慰剂组, 利拉鲁肽组的 HbA1c 水平降低了 0.5%, 同时总胰岛素剂量减少了 16% (8 单位/天), 平均体重减轻了 6.3 公斤[30]。进一步地, 在一项为期 52 周的双盲、治疗目标试验中, 研究者以 3:1 的比例将利拉鲁肽(1.8、1.2 或 0.6 mg)与安慰剂联合胰岛素皮下注射。与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组体重平均减轻了 4.9 公斤, HbA1c 平均降低了 2%, 但 90%的利拉鲁肽组患者出现了无症状的低血糖发作(血糖低于 3.9 mmol/L)。综合实验结果表明, 利拉鲁肽辅助胰岛素治疗能够有效降低 1 型糖尿病患者的 HbA1c、每日总胰岛素剂量和体重, 且不会增加低血糖风险, 尤其适用于血糖控制不佳的患者[31][32]。

### 3.3. 司美格鲁肽

司美格鲁肽, 由诺和诺德公司研发的一种 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RAs), 属于经过化学修饰的人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物。该药物于 2021 年 4 月在中国获得批准上市, 用于 2 型糖尿病的治疗[33]。在两项随机对照试验中, 针对超重或肥胖的 1 型糖尿病患者, 每周给予 0.5 mg 司美格鲁肽, 观察到平均体重下降 11%, 且大多数受试者的体重指数(BMI)在实验后降至 30 kg/m<sup>2</sup> 以下。研究结果表明, 基础胰岛素使用量的减少以及碳水化合物摄入量的降低与体重减轻之间存在正相关性[34] [35]。在最新的临床研究中, 将司美格鲁肽与自动胰岛素输注系统联合应用于 1 型糖尿病的治疗, 对照组胰岛素日均减少 11.3 单位, 平均体重减轻 5.3 kg, 糖化血红蛋白(HbA1c)降低 0.5%, 血糖控制达标率为 79.4%, 较对照组提升了 4.8%。与艾塞那肽和利拉鲁肽相比, 司美格鲁肽引起的胃肠道不良反应更轻微, 血糖控制曲线更为平稳[36]。

### 3.4. 不同 GLP-1 受体激动剂在 1 型糖尿病肥胖患者中的比较分析

尽管艾塞那肽、利拉鲁肽和司美格鲁肽均属于 GLP-1 受体激动剂, 三者在分子结构、药代动力学特性、给药频率、临床疗效及安全性方面存在显著差异, 这些差异直接影响其在 T1D 肥胖患者中的临床应用选择。

从分子结构来看, 艾塞那肽为合成肽类, 原料源自蜥蜴唾液, 与人体 GLP-1 同源性较低, 免疫原性相对较高; 利拉鲁肽为人体 GLP-1 类似物, 通过脂肪酸侧链修饰延长半衰期; 司美格鲁肽则在利拉鲁肽基础上进一步优化, 增加脂肪酸侧链长度和白蛋白结合力, 半衰期延长至约 1 周; 在给药频率方面, 艾塞那肽需每日两次(短效)或每周一次(缓释), 利拉鲁肽每日一次, 司美格鲁肽每周一次, 后者在提高患者依从性方面具有明显优势; 在疗效方面, 三项药物在 T1D 患者中均显示出降低糖化血红蛋白、减少每日胰岛素用量及减轻体重的效果, 但效果幅度存在差异。司美格鲁肽在降低糖化血红蛋白及胰岛素使用量方面效果更显著, 且血糖控制达标率显著提高; 在安全性方面, 三者均以胃肠道不良反应(恶心、呕吐、腹泻)最为常见, 但司美格鲁肽因药代动力学更平稳, 胃肠道反应发生率相对较低, 且低血糖风险未显著增加。艾塞那肽因免疫原性较高, 少数患者可能出现抗药物抗体, 影响长期疗效; 在价格与可及性方面, 艾塞那肽已进入集采目录, 价格相对低廉; 利拉鲁肽临床应用广泛, 医保覆盖较好; 司美格鲁肽虽价格较高, 但因其疗效突出、给药便捷, 逐渐成为优选药物之一。

综上, 临床在选择 GLP-1RAs 作为 T1D 肥胖患者辅助治疗时, 应综合考虑患者的血糖控制目标、体重管理需求、依从性、经济承受能力及药物耐受性, 制定个体化治疗方案。

## 4. 总结与展望

GLP-1 受体激动剂被证明在治疗 1 型糖尿病肥胖患者方面具有显著效果, 它们能够有效改善血糖控制, 减少胰岛素剂量的使用, 并有助于降低体重。这些积极的治疗效果为 1 型糖尿病的辅助治疗提供了广阔的前景。然而, 目前大多数相关研究的样本量较小, 且多为短期试验, 因此, 为了进一步验证这些发现, 迫切需要更多大规模的随机对照研究来提供科学依据。此外, 通过将 GLP-1 受体激动剂与其他新型技术如人工胰腺、闭环胰岛素泵等联合应用, 以及探索 GLP-1/GIP 双激动剂等新型药物, 可以减轻 GLP-1 受体激动剂可能带来的胃肠道不良反应。这些新的研究方向和思路, 有望为 1 型糖尿病的治疗带来突破性的进展。

## 参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global,

- Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Gregory, G.A., Robinson, T.I.G., Linklater, S.E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., *et al.* (2022) Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 741-760. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00218-2)
- [3] Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B.J., *et al.* (2017) Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- [4] Wallace, A.S., Chang, A.R., Shin, J., Reider, J., Echouffo-Tcheugui, J.B., Grams, M.E., *et al.* (2022) Obesity and Chronic Kidney Disease in US Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1247-1256. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab927>
- [5] The DCCT Research Group (1988) Weight Gain Associated with Intensive Therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, **11**, 567-573. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.7.567>
- [6] Yao, H., Zhang, A., Li, D., Wu, Y., Wang, C., Wan, J., *et al.* (2024) Comparative Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists on Glycaemic Control, Body Weight, and Lipid Profile for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*, **384**, e076410. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
- [7] Drucker, D.J. (2018) Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metabolism*, **27**, 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- [8] Foster, N.C., Beck, R.W., Miller, K.M., Clements, M.A., Rickels, M.R., DiMeglio, L.A., *et al.* (2019) State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **21**, 66-72. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
- [9] Cantley, N.W., Lonnen, K., Kyrou, I., Tahrani, A.A. and Kahal, H. (2021) The Association between Overweight/Obesity and Double Diabetes in Adults with Type 1 Diabetes; a Cross-Sectional Study. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00851-1>
- [10] Donga, E., Dekkers, O.M., Corssmit, E.P.M. and Romijn, J.A. (2015) Insulin Resistance in Patients with Type 1 Diabetes Assessed by Glucose Clamp Studies: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **173**, 101-109. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0911>
- [11] Catalano, K.J., Maddux, B.A., Szary, J., Youngren, J.F., Goldfine, I.D. and Schaufele, F. (2014) Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain. *PLOS ONE*, **9**, e108693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693>
- [12] Matteucci, E., Giampietro, O., Covolani, V., Giustarini, D., Fanti, P. and Rossi, R. (2015) Insulin Administration: Present Strategies and Future Directions for a Noninvasive (Possibly More Physiological) Delivery. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 3109-3118. <https://doi.org/10.2147/dddt.s79322>
- [13] Corbin, K.D., Driscoll, K.A., Pratley, R.E., Smith, S.R., Maahs, D.M. and Mayer-Davis, E.J. (2018) Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocrine Reviews*, **39**, 629-663. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00191>
- [14] Petersen, M.C. and Shulman, G.I. (2018) Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, **98**, 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- [15] Buzzetti, R., Zampetti, S. and Pozzilli, P. (2020) Impact of Obesity on the Increasing Incidence of Type 1 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **22**, 1009-1013. <https://doi.org/10.1111/dom.14022>
- [16] Brooks-Worrell, B.M. and Palmer, J.P. (2019) Setting the Stage for Islet Autoimmunity in Type 2 Diabetes: Obesity-Associated Chronic Systemic Inflammation and Endoplasmic Reticulum (ER) Stress. *Diabetes Care*, **42**, 2338-2346. <https://doi.org/10.2337/dc19-0475>
- [17] Ferrara-Cook, C., Geyer, S.M., Evans-Molina, C., Libman, I.M., Becker, D.J., Gitelman, S.E., *et al.* (2020) Excess BMI Accelerates Islet Autoimmunity in Older Children and Adolescents. *Diabetes Care*, **43**, 580-587. <https://doi.org/10.2337/dc19-1167>
- [18] Smith, N.K., Hackett, T.A., Galli, A. and Flynn, C.R. (2019) GLP-1: Molecular Mechanisms and Outcomes of a Complex Signaling System. *Neurochemistry International*, **128**, 94-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
- [19] Cho, Y.M., Fujita, Y. and Kieffer, T.J. (2014) Glucagon-Like Peptide-1: Glucose Homeostasis and Beyond. *Annual Review of Physiology*, **76**, 535-559. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170315>
- [20] American Diabetes Association (2017) 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, **41**, S65-S72. <https://doi.org/10.2337/dc18-s007>
- [21] Munt, A.E., Partridge, S.R. and Allman-Farinelli, M. (2016) The Barriers and Enablers of Healthy Eating among Young Adults: A Missing Piece of the Obesity Puzzle: A Scoping Review. *Obesity Reviews*, **18**, 1-17. <https://doi.org/10.1111/obr.12472>

- [22] Peterson, C.M., Fischer, S. and Young-Hyman, D. (2014) Topical Review: A Comprehensive Risk Model for Disordered Eating in Youth with Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Psychology*, **40**, 385-390. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu106>
- [23] Alhadeff, A.L., Mergler, B.D., Zimmer, D.J., Turner, C.A., Reiner, D.J., Schmidt, H.D., *et al.* (2016) Endogenous Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Signaling in the Nucleus Tractus Solitarius Is Required for Food Intake Control. *Neuropsychopharmacology*, **42**, 1471-1479. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.246>
- [24] Liu, J., Conde, K., Zhang, P., Lilascharoen, V., Xu, Z., Lim, B.K., *et al.* (2017) Enhanced AMPA Receptor Trafficking Mediates the Anorexigenic Effect of Endogenous Glucagon-Like Peptide-1 in the Paraventricular Hypothalamus. *Neuron*, **96**, 897-909.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.042>
- [25] Xu, F., Lin, B., Zheng, X., Chen, Z., Cao, H., Xu, H., *et al.* (2016) GLP-1 Receptor Agonist Promotes Brown Remodeling in Mouse White Adipose Tissue through SIRT1. *Diabetologia*, **59**, 1059-1069. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3896-5>
- [26] Marzook, A., Tomas, A. and Jones, B. (2021) The Interplay of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Trafficking and Signalling in Pancreatic Beta Cells. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 678055. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.678055>
- [27] Sarkar, G., Alattar, M., Brown, R.J., Quon, M.J., Harlan, D.M. and Rother, K.I. (2014) Exenatide Treatment for 6 Months Improves Insulin Sensitivity in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **37**, 666-670. <https://doi.org/10.2337/dc13-1473>
- [28] Herold, K.C., Reynolds, J., Dziura, J., Baidal, D., Gaglia, J., Gitelman, S.E., *et al.* (2020) Exenatide Extended Release in Patients with Type 1 Diabetes with and without Residual Insulin Production. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **22**, 2045-2054. <https://doi.org/10.1111/dom.14121>
- [29] Rubino, D.M., Greenway, F.L., Khalid, U., O'Neil, P.M., Rosenstock, J., Sørrig, R., *et al.* (2022) Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **327**, 138-150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
- [30] Dejgaard, T.F., Schmidt, S., Frandsen, C.S., Vistisen, D., Madsbad, S., Andersen, H.U., *et al.* (2019) Liraglutide Reduces Hyperglycaemia and Body Weight in Overweight, Dysregulated Insulin-Pump-Treated Patients with Type 1 Diabetes: The Lira Pump Trial—A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **22**, 492-500. <https://doi.org/10.1111/dom.13911>
- [31] Mathieu, C., Zinman, B., Hemmingsson, J.U., Woo, V., Colman, P., Christiansen, E., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-to-Target Randomized Trial. *Diabetes Care*, **39**, 1702-1710. <https://doi.org/10.2337/dc16-0691>
- [32] Ahrén, B., Hirsch, I.B., Pieber, T.R., Mathieu, C., Gómez-Peralta, F., Hansen, T.K., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects with Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*, **39**, 1693-1701. <https://doi.org/10.2337/dc16-0690>
- [33] Dhillon, S. (2018) Semaglutide: First Global Approval. *Drugs*, **78**, 275-284. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0871-0>
- [34] Garg, S.K., Kaur, G., Haider, Z., Rodriquez, E., Beatson, C. and Snell-Bergeon, J. (2024) Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **26**, 184-189. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0490>
- [35] Grassi, B.A., Teresa Onetto, M., Sánchez, C., Tapia, N. and Mena, F. (2024) Effect of Low Dose Semaglutide in People with Type 1 Diabetes and Excess Weight. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **209**, Article ID: 111593. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111593>
- [36] Pasqua, M., Tsoukas, M.A., Kobayati, A., Aboznadah, W., Jafar, A. and Haidar, A. (2025) Subcutaneous Weekly Semaglutide with Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial. *Nature Medicine*, **31**, 1239-1245. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03463-z>