

Efeitos dos análogos de GLP-1 no metabolismo ósseo e remodelamento esquelético

Effects of GLP-1 analogues on bone metabolism and skeletal remodeling

Efectos de los análogos del GLP-1 en el metabolismo óseo y la remodelación esquelética

Hygor Henrique Silva Sales¹, Ihury Jhonson Evangelista Alves de Lima², Poliana Mell de Sousa Pereira³, Luisa Gonçalves dos Santos⁴, Rayanna Resende Novais Souza⁵, Edmar dos Santos Gomes⁶,
Thiago Dilluan Ribeiro⁷, Ana Paula Meireles de Melo⁸

Como citar: Sales HHS, Lima IJEA, Pereira PMS, Santos LG, Souza RRN, Gomes ES, et al. Efeitos dos análogos de GLP-1 no metabolismo ósseo e remodelamento esquelético. REVISA. 2026; 15(Esp.1): 85-91. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp1.p85a91>

REVISA

1. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-0210-2527>

2. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-6575-9497>

3. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0002-3403-7226>

4. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0002-2167-3880>

5. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0006-5018-1438>

6. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7817-2353>

7. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0005-0136-9752>

8. Universidade de Rio Verde (UnirV), campus Aparecida de Goiânia. Goiânia, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-1540-8525>

Recebido: 17/10/2025

Aprovado: 23/12/2025

RESUMO

Objetivo: Com o aumento da incidência das doenças metabólicas, surge também a preocupação em encontrar tratamentos eficazes que tenham baixas repercussões em efeitos colaterais. Nesse contexto, o estudo buscou analisar os efeitos dos análogos de GLP-1 no metabolismo entero-ósseo em níveis molecular, celular e clínico, por meio de uma revisão integrativa baseada no PRISMA 2020 e na estratégia PICO, incluindo 15 artigos selecionados com avaliação metodológica. Os resultados mostraram que os análogos de GLP-1 promovem aumento de mediadores de remodelação óssea e redução de fatores de reabsorção, sugerindo efeito protetor contra perda óssea, sobretudo quando associados a exercícios físicos. Quanto à densidade mineral óssea, os achados foram inconsistentes quando avaliados isoladamente, mas indicaram melhora com a prática de atividade física concomitante. Apesar do potencial terapêutico, as evidências ainda são heterogêneas e limitadas, o que deve ser utilizado com cuidado até que surjam novas evidências mais robustas para confirmar o as repercussões clínicas dos análogos de GLP-1 no metabolismo ósseo.

Descritores: Agonistas GLP-1; Remodelação óssea; Metabolismo.

ABSTRACT

Objective: With the increase in the incidence of metabolic diseases, there is also concern about finding effective treatments that have low side effects. In this context, the study sought to analyze the effects of GLP-1 analogs on enteric-bone metabolism at the molecular, cellular, and clinical levels through an integrative review based on PRISMA 2020 and the PICO strategy, including 15 selected articles with methodological evaluation. The results showed that GLP-1 analogs promote an increase in bone remodeling mediators and a reduction in resorption factors, suggesting a protective effect against bone loss, especially when associated with physical exercise. Regarding bone mineral density, the findings were inconsistent when evaluated in isolation but indicated improvement with concomitant physical activity. Despite the therapeutic potential, the evidence is still heterogeneous and limited, which should be used with caution until new and more robust evidence emerges to confirm the clinical repercussions of GLP-1 analogues on bone metabolism.

Descriptors: GLP-1 agonists; Bone remodeling; Metabolism.

RESUMEN

Objetivo: Con el aumento de la incidencia de las enfermedades metabólicas, también surge la preocupación por encontrar tratamientos eficaces que tengan pocas repercusiones en cuanto a efectos secundarios. En este contexto, el estudio buscó analizar los efectos de los análogos del GLP-1 en el metabolismo entero-óseo a nivel molecular, celular y clínico, mediante una revisión integradora basada en PRISMA 2020 y en la estrategia PICO, incluyendo 15 artículos seleccionados con evaluación metodológica. Los resultados mostraron que los análogos del GLP-1 promueven el aumento de los mediadores de la remodelación ósea y la reducción de los factores de reabsorción, lo que sugiere un efecto protector contra la pérdida ósea, especialmente cuando se asocian con el ejercicio físico. En cuanto a la densidad mineral ósea, los hallazgos fueron inconsistentes cuando se evaluaron de forma aislada, pero indicaron una mejora con la práctica de actividad física concomitante. A pesar del potencial terapéutico, las pruebas siguen siendo heterogéneas y limitadas, por lo que deben utilizarse con precaución hasta que surjan nuevas pruebas más sólidas que confirmen las repercusiones clínicas de los análogos del GLP-1 en el metabolismo óseo.

Descriptores: Agonistas del GLP-1; Remodelación ósea; Metabolismo

REVISÃO

Introdução

A crescente incidência de doenças metabólicas, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), consolidou-se como um dos maiores desafios à saúde pública mundial. Essas condições extrapolam as complicações metabólicas clássicas, impactando de maneira significativa outros sistemas orgânicos, muitas vezes de forma subclínica e insidiosa.¹ Entre os sistemas afetados, destaca-se o esquelético: a perda de peso, frequentemente necessária no manejo dessas enfermidades, pode resultar em redução da massa óssea, comprometendo sua resistência e integridade estrutural.^{1,2}

Nesse contexto, os agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) emergem como terapias de interesse não apenas pelo efeito no controle glicêmico e na redução ponderal, mas também pela sua potencial influência sobre a saúde óssea.² O GLP-1, incretina produzida no intestino, apresenta papel reconhecido na regulação do remodelamento ósseo.³ Embora seus receptores não sejam expressos em osteoblastos maduros, estão presentes nas células-tronco estromais da medula óssea (BMSCs), capazes de originar tanto osteoblastos quanto adipócitos.^{3,4}

Evidências pré-clínicas indicam que análogos como o exendin-4 (Ex-4) e liraglutida promovem a diferenciação osteogênica e inibem a adipogênese dessas células, mediados principalmente pelas vias PKA/ β -catenina e PKA/PI3K/AKT/GSK3 β , que culminam na migração nuclear da β -catenina e ativação de genes osteogênicos.⁵ Além dos efeitos diretos sobre as células ósseas, o GLP-1 modula o metabolismo ósseo por mecanismos indiretos, como o chamado “eixo entero-ósseo”.⁶

Diante desse contexto, o presente artigo propõe-se a examinar criticamente as evidências atuais acerca dos efeitos dos GLP-1 RAs sobre o metabolismo ósseo e o remodelamento esquelético. Busca-se integrar achados de nível molecular, celular e clínico, identificando áreas de consenso e pontos de controvérsia.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada conforme as etapas do fluxograma PRISMA 2020. A pergunta de pesquisa foi estruturada pela estratégia PICO: População (indivíduos em uso de análogos de GLP-1); Intervenção (efeitos dos análogos sobre o metabolismo ósseo); Comparação (placebo ou ausência de tratamento); e Desfecho (alterações em densidade mineral óssea, remodelamento ósseo e eixo entero-ósseo).

As buscas foram conduzidas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, ScienceDirect e LILACS, abrangendo publicações entre janeiro de 2015 e julho de 2025, com limite temporal de 10 anos. Utilizaram-se os descritores “GLP-1 receptor agonists”, “bone metabolism”, “bone remodeling”, “bone mineral density” e “entero-osseous axis”, combinados por operadores booleanos.

Foram encontrados 1.432 estudos inicialmente. Após a remoção de 312 duplicatas, 1.120 títulos e resumos foram triados, excluindo-se 895 trabalhos por não atenderem aos critérios de inclusão, por serem editoriais, revisões narrativas, relatos de caso ou não possuírem texto completo. Dos 225 artigos avaliados em texto completo, 15 foram selecionados para inclusão, enquanto 210 foram excluídos devido a dados insuficientes, enfoque diferente ou qualidade metodológica inadequada. Os critérios de seleção incluíram estudos originais clínicos e pré-clínicos, além de metanálises que investigaram os efeitos dos análogos de GLP-1 sobre o tecido ósseo. A seleção foi conduzida por dois revisores independentes por meio da plataforma Rayyan QCRI, garantindo rigor e minimização de vieses.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por ferramentas específicas conforme o desenho: JBI para estudos clínicos, ARRIVE 2.0 para pré-clínicos e AMSTAR 2 para metanálises. Por tratar-se de revisão de dados secundários, não foi necessária submissão ao comitê de ética (Resolução nº 510/2016 – CN

Resultados

Foram incluídos estudos clínicos e pré-clínicos que investigaram os efeitos dos análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) sobre o metabolismo ósseo. Os achados foram organizados em quatro eixos principais:

Efeitos diretos no metabolismo ósseo

Os análogos de GLP-1 atuam diretamente nas células ósseas. O receptor de GLP-1 (GLP-1R) foi identificado em células estromais da medula óssea (BMSCs) e em osteócitos maduros, mas não em osteoblastos diferenciados^{3, 5}.

A ativação do GLP-1R por agonistas como o exendin-4 (Ex-4) promove a diferenciação osteogênica das BMSCs e inibe a adipogênese, aumentando a formação e a qualidade óssea induzida por descarga, observada em ratos.⁵ Esses efeitos diretos envolvem principalmente a via de sinalização PKA/ β -catenina e pela estabilização nuclear da β -catenina e ativação de genes osteogênicos, além da via PKA/PI3K/AKT/GSK3 β .⁵ O silenciamento da β -catenina "aboliu os efeitos regulatórios do Ex-4 na diferenciação de BMSCs", confirmando sua importância central.⁵

Os GLP-1 RAs também modulam o equilíbrio osteoblasto-osteoclasto, aumentando a formação e reduzindo a reabsorção óssea, em parte pelo aumento da osteoprotegerina (OPG), redução da RANKL e diminuição da esclerostina (SOST).³ Adicionalmente, ativam receptores de GLP-1 em células C da tireoide, estimulando liberação de calcitonina, que inibe a reabsorção óssea.³ Em ratos, o GLP-1 elevou a expressão gênica de osteocalcina (OC) e OPG^{9, 10}.

Efeitos indiretos no eixo Entero-Ósseo

Os hormônios intestinais, como GLP-1 e GIP (polipeptídeo inibitório gástrico), liberados após as refeições, reduzem a reabsorção óssea pós-prandial. Em homens com sobrepeso sem diabetes, infusões de GLP-1 e GIP reduziram significativamente os níveis de CTX (marcador de reabsorção óssea), com efeito aditivo quando combinados.¹¹ Entretanto, em pacientes com fibrose cística e insuficiência pancreática, apenas o GIP reduziu o CTX, sem efeito significativo do GLP-1¹².

A modulação farmacológica também afeta esse eixo: inibidores de α -glicosidase (α -GI) aumentaram a secreção de GLP-1 e reduziram acentuadamente a reabsorção óssea pós-prandial, explicando até 41% da variação do CTX. Neste contexto, o aumento do GLP-1 explicou 41% da variação na alteração do CTX pós-prandial.⁷

O exercício físico, por sua vez, aumenta GLP-1 e GIP circulantes. A prática de “SuperJump” em mulheres reduziu a reabsorção e aumentou a formação óssea, além de contribuir para a preservação da massa magra, fortemente associada à DMO^{8,13}.

Densidade Mineral Óssea (DMO)

A perda de peso, embora benéfica para comorbidades relacionadas à obesidade, pode resultar em diminuição da DMO.¹³ Em mulheres obesas, a liraglutida (1.2 mg/dia, 52 semanas) preveniu a perda de conteúdo mineral ósseo total e regional em comparação ao grupo controle, que perdeu quatro vezes mais².

No entanto, em estudo maior com adultos com obesidade, a liraglutida (3.0 mg/dia) isoladamente levou à redução da DMO em quadril e coluna, enquanto a combinação com exercício preservou a DMO em múltiplos locais, mesmo com maior perda de peso¹³.

Em pacientes com diabetes tipo 2, a exenatida aumentou a DMO total do quadril, e em obesos não diabéticos em uso de antipsicóticos, elevou a DMO lombar^{14,15}. Em modelos animais, a deleção do GLP-1R reduziu resistência óssea e espessura cortical, reforçando sua relevância para a qualidade óssea⁶.

Remodelamento Esquelético (Formação e Reabsorção)

Os análogos de GLP-1 influenciam diretamente marcadores de remodelamento ósseo. Em ratos, aumentaram a expressão de OC e OPG, enquanto em mulheres obesas, a liraglutida elevou o marcador de formação óssea, P1NP, em 16%.² Em modelos hiperlipídicos, GLP-1 e Ex-4 reverteram perda de massa óssea e normalizaram a arquitetura trabecular.^{9, 10}

Quanto à reabsorção, os resultados variam: a liraglutida não alterou significativamente o CTX em manutenção de peso, mas inibidores de α -glicosidase reduziram acentuadamente o CTX pós-prandial.⁷ Dietas hipocalóricas inicialmente aumentaram o remodelamento com predomínio da

reabsorção, mas esse efeito foi atenuado com a progressão do tratamento.^{2,13}

Em síntese, a associação de GLP-1 RAs ao exercício mostrou-se a estratégia mais eficaz para perda de peso com preservação da saúde óssea.¹³

Discussão

As evidências sobre os efeitos dos análogos de GLP-1 no metabolismo ósseo ainda são esparsas e imprecisas, apresentando fatores neutros ou protetivos quanto à preservação da densidade óssea, aumentando níveis de marcadores de produção óssea.

Nos resultados obtidos, há evidência de que os análogos de GLP-1 exercem diversos efeitos sobre o metabolismo ósseo, tanto atuando diretamente sobre células ósseas quanto indiretamente, modulando o eixo entero-ósseo e o remodelamento esquelético.

Os efeitos celulares dos análogos de GLP-1 são sugeridos pela presença de receptores GLP-1 em células estromais da medula óssea e em osteócitos, nos quais a ativação desse receptor estimula a osteogênese principalmente pela via PKA/ β -catenina. Além disso, há a redução da expressão de esclerostina, o que mostra a maior expressão de fatores de formação óssea, e não de reabsorção.

No eixo entero-ósseo, os análogos de GLP-1 apresentaram efeito de redução da reabsorção óssea quando aplicados em dose pós prandial, especialmente quando associados ao exercício físico devido ao controle metabólico sistêmico.

Quando se trata da densidade mineral óssea, os resultados são imprecisos. Alguns estudos apontam a preservação ou aumento da DMO com o uso dos análogos, outros apontam reduções específicas em coluna e quadril, especialmente quando usado de forma isolada. A associação de GLP-1 RAs ao exercício físico foi benéfica ao promover a proteção da massa óssea durante o tratamento medicamentoso.

Quanto ao remodelamento ósseo, foi evidenciado o aumento de marcadores de formação óssea, como osteocalcina, outrora redução de marcadores de reabsorção. Entretanto, os efeitos são variados de acordo com o estado metabólico, tipo de intervenção e o tempo de acompanhamento.

São resultados promissores, porém, ainda insuficientes. Os resultados sobre risco de fratura são inconsistentes, o que sugere que esses fatores protetores aqui descritos podem não se refletir em prevenção real de fraturas.

Considerações Finais

Os análogos de GLP-1 demonstram efeitos relevantes sobre o metabolismo ósseo, atuando diretamente na diferenciação osteogênica de células estromais e na modulação de vias de sinalização, além de exercerem influência indireta pelo eixo entero-ósseo. Esses mecanismos estão associados ao aumento de marcadores de formação óssea e, em alguns contextos, à preservação da densidade mineral óssea.

Contudo, os resultados clínicos ainda são heterogêneos, com evidências de redução da DMO em determinadas regiões quando utilizados

isoladamente. A associação com exercício físico surge como a estratégia mais consistente para conciliar perda ponderal e proteção óssea. Quanto ao risco de fraturas, os dados permanecem inconclusivos, reforçando a necessidade de ensaios clínicos de longo prazo.

Assim, embora promissores, os efeitos dos análogos de GLP-1 sobre o tecido ósseo ainda carecem de evidências robustas, devendo ser interpretados com cautela até que novos estudos confirmem seu real impacto clínico.

Referências

1. Jensen SBK, Sørensen V, Sandsdal RM, Lehmann EW, Lundgren JR, Juhl CR, et al. Bone Health After Exercise Alone, GLP-1 Receptor Agonist Treatment, or Combination Treatment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416775. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16775

2. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2909-17. doi:10.1210/jc.2015-1176

3. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients?. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(1):78-88. doi:10.1111/bcp.12777

4. Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms. *Front Endocrinol.* 2017;8:98. doi:10.3389/fendo.2017.00098

5. Meng J, Ma X, Wang N, Jia M, Bi L, Wang Y, et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports.* 2016;6(4):579-91. doi:10.1016/j.stemcr.2016.02.002

6. Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *J Endocrinol.* 2013;219(1):59-68. doi:10.1530/JOE-13-0146

7. Kreitman A, Schneider SH, Hao L, Schluskel Y, Bello NT, Shapses SA. Reduced postprandial bone resorption and greater rise in GLP-1 in overweight and obese individuals after an α -glucosidase inhibitor: a double-blinded randomized crossover trial. *Osteoporos Int.* 2021;32(7):1379-86. doi:10.1007/s00198-020-05791-5

8. Vasto S, Amato A, Proia P, Baldassano S. Is the Secret in the Gut? SuperJump Activity Improves Bone Remodeling and Glucose Homeostasis by GLP-1 and

GIP Peptides in Eumenorrheic Women. *Biology* (Basel). 2022;11(2):296. doi:10.3390/biology11020296

9. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int*. 2009;84(6):453–61. doi:10.1007/s00223-009-9220-3

10. Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutiérrez-Rojas I, Moreno P, Mariñoso ML, Esbrit P, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *J Endocrinol*. 2011;209(2):203–10. doi:10.1530/JOE-11-0015

11. Bergmann NC, Lund A, Gasbjerg LS, Jørgensen NR, Jessen L, Hartmann B, et al. Separate and Combined Effects of GIP and GLP-1 Infusions on Bone Metabolism in Overweight Men Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2953–60. doi:10.1210/jc.2019-00008

12. Lei WS, Chen X, Zhao L, Daley T, Phillips B, Rickels MR, et al. Effect of GIP and GLP-1 infusion on bone resorption in glucose intolerant, pancreatic insufficient cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2025;40:100392. doi:10.1016/j.jcte.2025.100392

13. Lehmann EW, Jensen SBK, Sandsdal RM, Sørensen V, Lundgren JR, Juhl CR, et al. Liraglutide Alone and Combined With Exercise on Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover in Adults With Obesity: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2024;39(5):882–94. doi:10.1002/jbmr.5027

14. Cai TT, Li HQ, Jiang LL, Wang HY, Luo MH, Su XF, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 52-Week Clinical Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:3361309. doi:10.1155/2021/3361309

15. Eriksson R, Broberg BV, Ishøy PL, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Bone Status in Obese, Non-diabetic, Antipsychotic-Treated Patients, and Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Exenatide on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density. *Front Psychiatry*. 2019;9:781. doi:10.3389/fpsy.2018.00781

Autor correspondente

Hygor Henrique Silva Sales.
Rua 6, Quadra 10, Lote 7, Alto da Bela Vista.
Itaberai, Goiás, Brasil.
hygorsales1905@gmail.com