

**EFEITOS NEUROPROTETORES DA SEMAGLUTIDA E TIRZEPATIDA  
DURANTE TRATAMENTO DE OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF SEMAGLUTIDE AND TIRZEPATIDE  
DURING TREATMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**EFFECTOS NEUROPROTECTORES DE LA SEMAGLUTIDA Y LA TIRZEPATIDA  
DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS  
TIPO 2**



10.56238/MedCientifica-050

**Alyson Oliveira Mergulhão**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: [atymergulhao@gmail.com](mailto:atymergulhao@gmail.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7977818949111587>

**Natália Duarte Ribeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: [nataliadr2907@gmail.com](mailto:nataliadr2907@gmail.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2923721776263937>

**Philype Lopes Paiva**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: [philypepaiva@gmail.com](mailto:philypepaiva@gmail.com)

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8885944143965545>

**Ruan Venancio Maciel**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: [rvenancio216@gmail.com](mailto:rvenancio216@gmail.com)

Orcid: 0009-0004-0329-1488

**Claudio Quintino de Lima Junior**

Doutor em Ciências Fisiológicas

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: [claudio.qlj@gmail.com](mailto:claudio.qlj@gmail.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1335883311437983>



**Marília Cordeiro de Sousa**

Doutora em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: maacsousa@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1335883311437983>

**Joede Alvarenga de Souza Luniere**

Especialista em Saúde Mental e Dependência Química

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: joedeluniere@unifan.edu.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0132494362508867>

**Fábio Marques de Almeida**

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: fabiomarques@unifan.edu.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9184054265912992>

**Alfredo Julio Gonzaga Horbylon**

Especialista em Clínica Médica e Reumatologia

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

E-mail: alfredogonzaga@unifan.edu.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3735010442170216>

**Poliana Peres Ghazale**

Doutora em Neurologia e Neurociências

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Universidade de Rio Verde (UniRV)

E-mail: poliana.pghazale@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3030441151014287>

**Murillo de Sousa Pinto**

Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Universidade Federal de Goiás (UFG)

E-mail: murillopinto@unifan.edu.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9799290954699973>

---

**RESUMO**

A semaglutida, análogo do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), e a tirzepatida, dual agonista de GLP-1 e do Peptídeo Inibidor Gástrico (GIP), são fármacos eficazes no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e na perda de peso. Estudos demonstram a presença de receptores destes fármacos no Sistema Nervoso Central. Dessa forma, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão integrativa da literatura a respeito da provável atuação neuroprotetora destes fármacos. Para isso, utilizou-se a base de dados PubMed para a busca de artigos publicados entre 2020 e 2025, com foco no uso da semaglutida e tirzepatida nos distúrbios do sistema nervoso. Estudos recentes demonstraram possíveis efeitos neuroprotetores e terapêuticos desses medicamentos contra doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, além de uma melhora na



cognição e diminuição do risco de demência, sendo esses efeitos mais proeminentes na tirzepatida por ser um agonista de dupla ação. Portanto, evidencia-se a capacidade dessas substâncias de proteção das células nervosas, destacando seu potencial como abordagem terapêutica e a importância de novas investigações para comprovar sua segurança e eficácia a longo prazo.

**Palavras-chave:** GLP-1. GIP. Neuroinflamação. Neurodegeneração.

### **ABSTRACT**

Semaglutide, an analog of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and tirzepatide, a dual agonist of GLP-1 and gastric inhibitory peptide (GIP), are effective drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus and weight loss. Studies demonstrate the presence of receptors for these drugs in the Central Nervous System. Therefore, the objective of this article is to conduct an integrative literature review regarding the probable neuroprotective action of these drugs. For this purpose, the PubMed database was used to search for articles published between 2020 and 2025, focusing on the use of semaglutide and tirzepatide in nervous system disorders. Recent studies have demonstrated potential neuroprotective and therapeutic effects of these medications against neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease, as well as improved cognition and a reduced risk of dementia. These effects are more prominent with tirzepatide, a dual-action agonist. Therefore, the ability of these substances to protect nerve cells is evident, highlighting their potential as a therapeutic approach and the importance of further research to confirm their long-term safety and efficacy.

**Keywords:** GLP-1. GIP. Neuroinflammation. Neurodegeneration.

### **RESUMEN**

La semaglutida, un análogo del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y la tirzepatida, un agonista dual del GLP-1 y del péptido inhibidor gástrico (GIP), son fármacos eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la pérdida de peso. Diversos estudios demuestran la presencia de receptores para estos fármacos en el sistema nervioso central. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica integrativa sobre la probable acción neuroprotectora de estos fármacos. Para ello, se utilizó la base de datos PubMed para buscar artículos publicados entre 2020 y 2025, centrados en el uso de semaglutida y tirzepatida en trastornos del sistema nervioso. Estudios recientes han demostrado los potenciales efectos neuroprotectores y terapéuticos de estos medicamentos contra enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como una mejora de la cognición y una reducción del riesgo de demencia. Estos efectos son más pronunciados con la tirzepatida, un agonista de acción dual. Por lo tanto, la capacidad de estas sustancias para proteger las células nerviosas es evidente, lo que destaca su potencial como enfoque terapéutico y la importancia de realizar más investigaciones para confirmar su seguridad y eficacia a largo plazo.

**Palabras clave:** GLP-1. GIP. Neuroinflamación. Neurodegeneración.



## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (Tonaco *et al.*, 2023). Nos últimos anos, a Semaglutida (Ozempic®; SMG) e a Tirzepatida (Mounjaro®; TRZ), têm demonstrado eficácia notável em melhorar o controle glicêmico e promover perda de peso (Ferraresi, 2025).

A SMG é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Este ativo age como um agonista do receptor GLP-1, estimulando a liberação de insulina, reduzindo a produção de glucagon e melhorando a assimilação de glicose nos tecidos periféricos (GOMES; TREVISAN, 2021). Além disso, a SMG retarda o esvaziamento gástrico, o que leva à redução do peso, diminuição do apetite e menor inclinação por alimentos ricos em gordura (MOURA *et al.*, 2024).

A TRZ, por outro lado, é um dual agonista de GLP-1 e GIP, que combina os efeitos benéficos de ambos os hormônios incretínicos, o que estimula a liberação de insulina, reduz a produção de glicose pelo fígado e melhora a sensibilidade à insulina (Jastreboff *et al.*, 2022). Além disso, a TRZ retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade, contribuindo para a perda de peso e melhoria do controle glicêmico (GUIMARÃES, 2022).

Segundo Huan-Tang *et al.* (2025), além dos efeitos no tratamento de diabetes e perda de peso, crescem evidências de que a TRZ e a SMG apresentam propriedades neuroprotetoras contra doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

Tipa *et al.* (2024), avaliaram que os medicamentos antidiabéticos possuem potencial na prevenção de complicações neurológicas, pois alguns estudos consideram uma conexão desses compostos com a DM. Embora existam estudos que sejam conclusivos, é importante ser investigado para comprovar a segurança e eficácia dessas substâncias. A partir disso, esse estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da SMG e da TRZ na neuroproteção contra doenças neurodegenerativas.

## 2 METODOLOGIA

Esse trabalho constitui-se de uma revisão de literatura fundamentada na análise de publicações feitas anteriormente. A pergunta norteadora para esse trabalho, baseada no acrônimo PICO foi: A SMG e a TRZ têm efeitos neuroprotetores em pacientes que as utilizam em comparação a pacientes que não o fazem? O objetivo central é compreender o conhecimento atual a respeito da SMG e TRZ e sua atuação nos distúrbios do sistema nervoso.

A pesquisa foi realizada seguindo a sequência: definição dos descritores utilizados, definição da base de dados a ser pesquisada, pesquisa inicial utilizando os operadores booleanos, filtração dos artigos encontrados e avaliar os que são do interesse da pesquisa.

Para a definição dos descritores a serem utilizados na pesquisa, foi utilizado a plataforma DeCS, sendo pesquisados os termos: “Tirzepatida”, “neuroproteção” e “Semaglutida”. O termo



“Semaglutida” não foi reconhecido pela plataforma, no entanto, por ser um composto já bem consolidado no ambiente científico, optamos por utilizá-lo.

A base de dados utilizada para a pesquisa foi o PubMed e foi realizada no mês de Setembro do ano de 2025. A primeira pesquisa realizada foi feita utilizando os termos “semaglutide” e “neuroprotection”, utilizando o operador booleano AND e o termo “psychiatry” separado pelo operador NOT. Foram obtidos 42 resultados, nos quais foram aplicados os filtros: data de publicação após 2020, texto completo gratuito e apenas pesquisa em humanos. Após a aplicação dos filtros, foram encontrados 5 resultados.

Desses artigos encontrados, 3 foram eliminados por declararem conflito de interesses e um foi eliminado por não abordar suficientemente a SMG. Após isso, foi feita a análise de 2 artigos específicos para a SMG.

Em uma segunda combinação, foram utilizados os termos “tirzepatide” e “neuroprotection” separados pelo operador booleano AND. Foram obtidos 21 resultados, nos quais foram aplicados os filtros: data de publicação após 2020, texto completo gratuito e artigos utilizando apenas pesquisas em humanos, restando 9 artigos.

Desses 9 artigos, 1 foi eliminado por não estar relacionado a doenças do sistema nervoso central e 2 foram eliminados por ter conflito de interesse, restando 6 artigos para análise da TRZ, sendo um já incluído nos analisados para a SMG. O processo de seleção está resumido na Figura 1.

Após a seleção dos artigos, eles foram analisados a respeito dos efeitos dos fármacos em doenças neurodegenerativas e como eles podem contribuir para a pesquisa. Os dados que se repetiam foram descartados e as diferentes formas de contribuição dos fármacos foram separados para a análise e discussão.

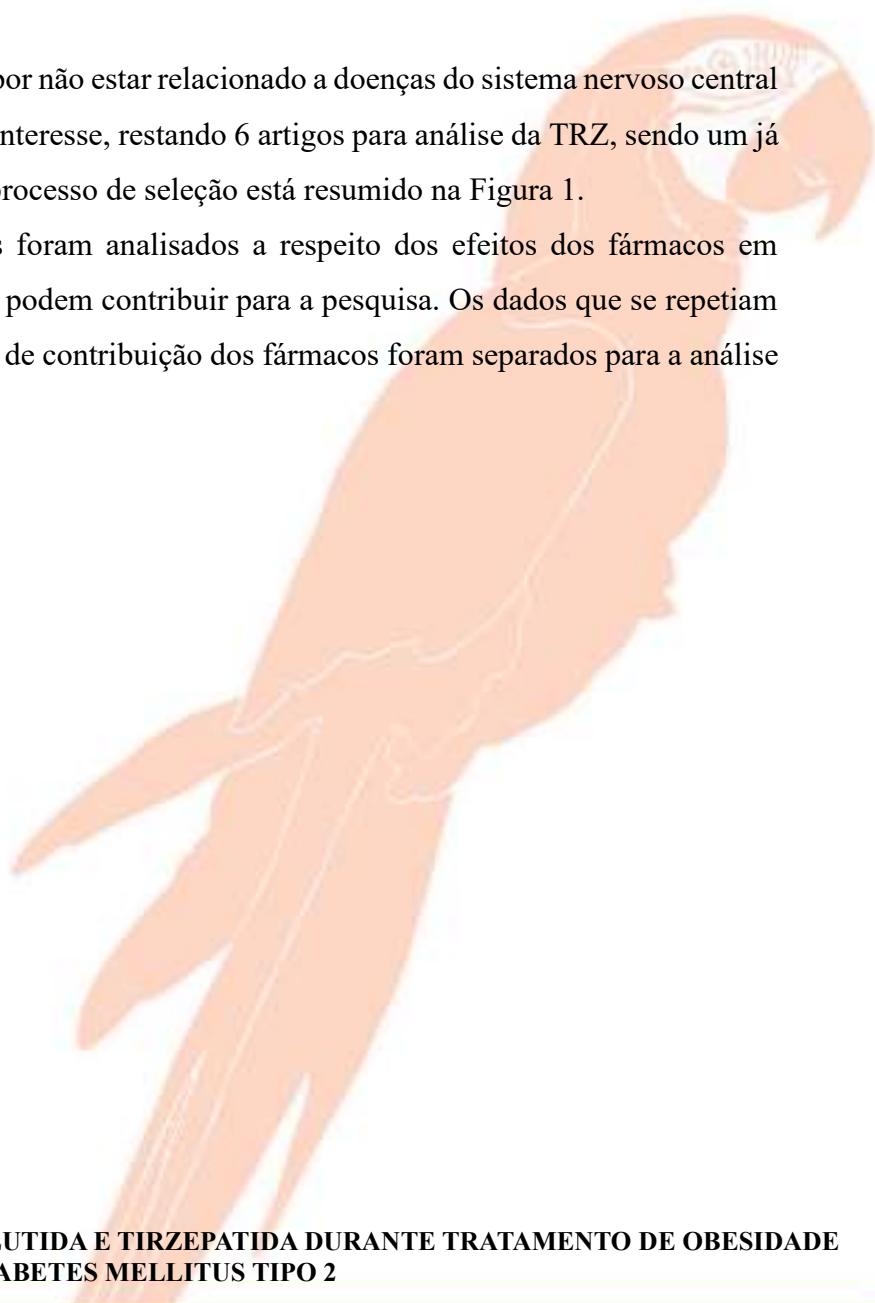
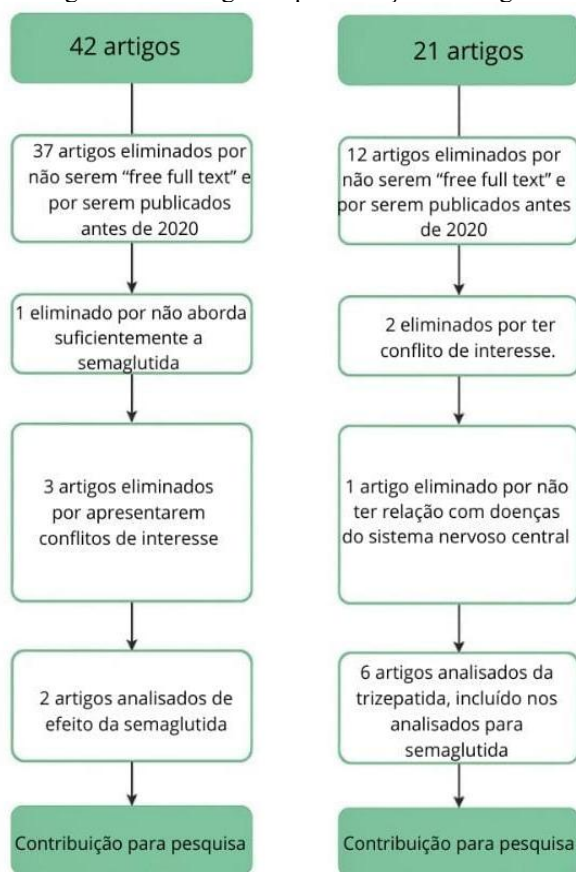




Figura 1 – Fluxograma para seleção de artigos



Processo de seleção dos artigos. À direita constam os dados encontrados com o descritor “semaglutida”. À esquerda constam os dados encontrados com o descritor “tirzepatida”. Fonte: próprio autor, 2025

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro, conduzido por Siddeeqe *et al.* (2024), avaliou os efeitos neuroprotetores dos GLP-1RAs no desfecho de doenças neurodegenerativas, incluindo Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Demência por Corpos de Lewy e Demência vascular, além de analisar a sobrevida dos usuários de GLP-1 RA e do grupo controle. Observou-se uma diminuição significativa na incidência dessas doenças no grupo de usuários de GLP-1RAs em comparação com o grupo controle. Este efeito protetor foi ainda mais pronunciado em usuários de SMG.

O segundo estudo de coorte, de Lin *et al.* (2025), analisou usuários de SMG e TRZ para avaliar a neuroproteção contra doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares. Da mesma forma que o estudo de Siddeeqe *et al.*, este estudo também registrou uma menor incidência dos desfechos pesquisados no grupo de usuários dos GLP-1RAs em comparação com o grupo controle. Especificamente, foi observada uma menor incidência do desenvolvimento de demência no grupo usuário de GLP-1RAs (SMG e TRZ). Além disso, houve um menor risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e uma redução no risco de mortalidade geral entre os usuários de GLP-1RAs. Contudo, a análise da Semaglutida de forma isolada não revelou uma diminuição significativa do risco de AVC isquêmico.



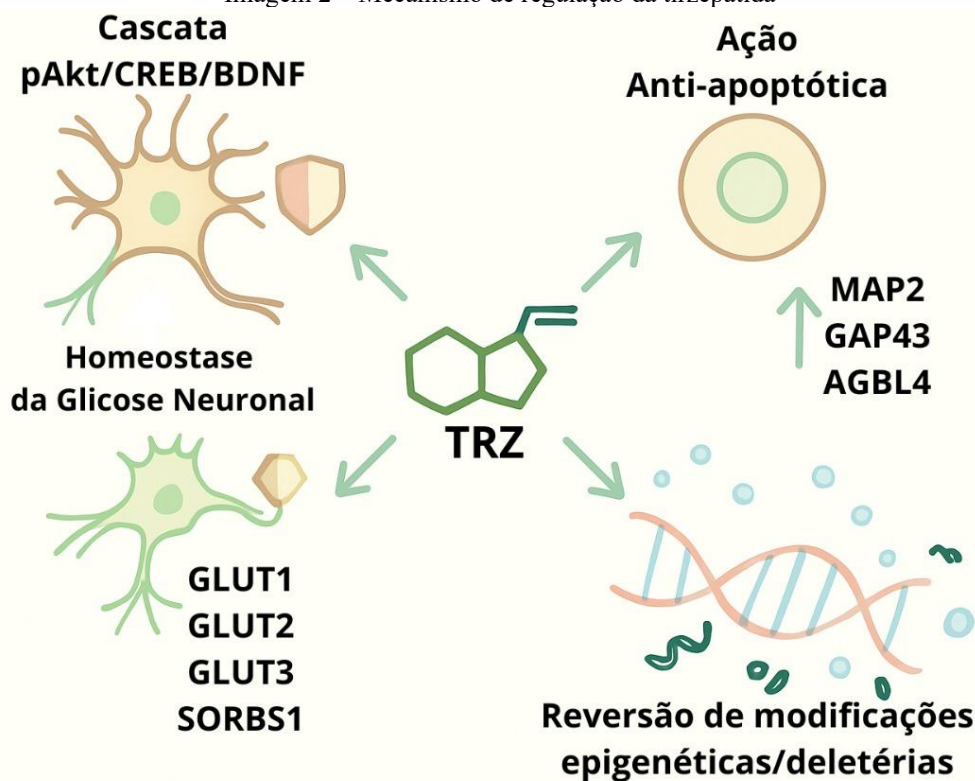
Em um artigo de pesquisa experimental, Wang *et al.* (2025) investigaram o impacto do TRZ no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). O tratamento com TRZ em camundongos MCAO resultou em melhora significativa nas pontuações neurológicas e mitigou o dano neuronal. Isso foi alcançado pela redução do volume de infarto e, crucialmente, pela melhora da disfunção da BHE (Wang *et al.*, 2025). A permeabilidade da BHE, que aumenta acentuadamente após o AVE, foi reduzida pelo TRZ. Esse efeito é mediado pela restauração da expressão da proteína Claudin-1 nas junções oclusivas (TJs), processo regulado pela ativação da sinalização do fator de transcrição C/EBP- $\alpha$  (Wang *et al.*, 2025). Além da proteção da integridade da barreira, o TRZ exibiu uma relação cérebro-plasma (Kp, brain) significativamente superior (0,12–0,14) comparada ao liraglutide, indicando acesso aprimorado ao sistema nervoso central (SNC) que não é limitado pelo efluxo da glicoproteína P (Wang *et al.*, 2025).

Paralelamente, um estudo *in vitro* de Fontanella *et al.* (2024) demonstrou o potencial do TRZ na prevenção da neurodegeneração induzida por alta glicose, um fator de risco para distúrbios cognitivos. A pesquisa mostrou que o TRZ foi eficaz em superar a resistência neuronal à insulina e em melhorar a neurodegeneração induzida pela alta glicose em células de neuroblastoma (SHSY5Y) (Fontanella *et al.*, 2024).

O mecanismo neuroprotetor do TRZ está ligado à ativação da cascata de sinalização pAkt/CREB/BDNF, que promove o crescimento neuronal e a plasticidade sináptica, e à prevenção da regulação negativa induzida pela alta glicose nesses marcadores (Fontanella *et al.*, 2024). Adicionalmente, o TRZ demonstrou ação anti-apoptótica, reduzindo a relação BAX/Bcl-2, um marcador de morte celular, e aumentou a expressão de marcadores de neurodiferenciação (como MAP2, GAP43 e ABL4) como pode ser visualizado na Figura 1. Em relação à homeostase da glicose neuronal, o TRZ preveniu a redução induzida pela alta glicose nos níveis de transportadores de glicose (GLUT1, GLUT3 e GLUT4) e do regulador SORBS1, essenciais para a sensibilidade à insulina (Fontanella *et al.*, 2024). Finalmente, o TRZ reverteu modificações epigenéticas deletérias causadas pela hiperglicemia, prevenindo o aumento da metilação do DNA nos promotores dos genes CREB e BDNF e regulando microRNAs envolvidos na neuroproteção e apoptose (Fontanella *et al.*, 2024) (Figura 2).



Imagem 2 – Mecanismo de regulação da tirzepatida



A TRZ ativa a via de sinalização pAkt/CREB/BDNF, promovendo crescimento neuronal e plasticidade sináptica, além de prevenir a regulação negativa induzida pela hiperglicemia. Também exerce ação anti-apoptótica (redução da razão BAX/Bcl-2) e aumenta a expressão de marcadores de neurodiferenciação (MAP2, GAP43 e AGL4). A TRZ ainda preserva a homeostase da glicose neuronal, mantendo os níveis de GLUT1, GLUT3, GLUT4 e SORBS1. Fonte: Próprio autor, 2025.

A revisão sistemática conduzida por Alshehri *et al.* (2025) traz estudos pré-clínicos que analisam como o uso da TRZ em casos de obesidade e DM2, além de aumentar a sensibilidade insulínica e abaixar o percentual de gordura, podem também ter um efeito neuroprotetor. Inicialmente verifica-se o fato de que a obesidade e a DM2, induzem inflamação periférica de baixo grau e estresse oxidativo, agravando o desenvolvimento de neuroinflamação central e estresse oxidativo cerebral. Obesidade e DM2 também estão ligadas com a resistência cerebral a leptina, o que é outro possível elo entre DA e obesidade. A Associação entre o desenvolvimento e progressão de DA com obesidade e DM2, pela desregulação do metabolismo neural da glicose.

O uso da TRZ nesses estudos pré-clínicos mostraram que, ao inibir o estresse oxidativo, a inflamação, os produtos finais da glicação avançada e ativar a autofagia celular, ela pode reduzir o efeito prejudicial da DM2 na patogênese da DA. TRZ também induz a expressão de adiponectina e regula a sensibilidade cerebral à leptina em pacientes obesos e com DM2. A TRZ ainda é capaz, assim como outros agonistas de GLP-1 e GIP, de atuar centralmente no desenvolvimento e progressão da neuropatologia da DA, inibindo a neuroinflamação e estresse oxidativo cerebral. A TRZ também regula e restaura diferentes vias de sinalização, como PIA3 K/AKT, GSK3 $\beta$ , BDNF, sinalização CREB, miR-



212-3p e miR-43a-5p, que estão envolvidas na regulação da sobrevivência cerebral, crescimento e diferenciação neural na DA (Alshehri *et al.*, 2025).

Já a outra revisão sistemática, também conduzida por Alshehri *et al.*, também trouxe estudos, nos quais é analisado o efeito neuroprotetor da TRZ, principalmente em pessoas obesas ou com DM2. Assim como o estudo anterior, essa revisão traz consigo o fato, de que a DA, a doença neurodegenerativa mais comum, está associada às desregulações do IRS-1 cerebral, neuroinflamação, estresse oxidativo, apoptose celular defeituosa e eixo de sinalização neural GLP-1/GIP desregulado, induzindo neurotoxicidade. A criação de um elo entre a baixa sensibilidade de leptina no cérebro na obesidade e DM2, com o desenvolvimento de DA, também é pontuada devido à alta presença de evidências em estudos (Alshehri *et al.*, 2025).

A TRZ por ter uma dupla ação e ser agonista tanto de GIP, quanto de GLP-1, a coloca como uma das principais possíveis medidas terapêuticas que podem mitigar a DA em pessoas obesas e com DM2. A diminuição da inflamação periférica, estresse oxidativo e a normalização da sensibilidade de leptina e da autofagia neuronal são efeitos neuroprotetores da TRZ, que reduz os efeitos nocivos da obesidade e DM2 na patogênese da DA. Além disso, a TRZ tem o efeito neuroprotetor direto de regular o eixo de sinalização GIP/GLP-1, que reduz o desenvolvimento de DA (Alshehri *et al.*, 2025).

## 5 CONCLUSÃO

Conclui-se que os agonistas do receptor de GIP-1, a SMG e a TRZ, apresentam potencial neuroprotetor relevante frente a doenças neurodegenerativas. Apenas um estudo evidenciou o uso dessas medicações e a redução da demência, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson, além disso, possui efeitos na redução de risco do AVC isquêmico pela SMG. Entretanto, esses efeitos neuroprotetores foram mais evidentes no uso da TRZ, por ela ser um agonista de ação dupla, diferente da SMG. Estudos pré - clínicos com a TRZ, evidenciam que o GLP-1/GIP, é capaz de regular processos neuroinflamatórios, estresse oxidativo e sinalização celular agravados na obesidade e na doença de Alzheimer, reforçando seu efeito neuroprotetor. Dessa forma, tanto a SMG quanto a TRZ demonstraram eficácia como estratégias terapêuticas, porém são necessários mais estudos a longo prazo para que a eficácia neuroprotetora seja consolidada, e essa classe de medicamentos seja aplicada para a prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio do Centro Universitário Alfredo Nasser e aos colegas colaboradores.



## REFERÊNCIAS

ALSHEHRI, G. H. et al. A novel therapeutic prospect: a dual-acting tirzepatide for Alzheimer's disease. *European journal of pharmacology*, v. 1003, p. 177979, Autumn 2025.

ALSHEHRI, G. H. et al. Tirzepatide: a novel therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, v. 40, n. 5, 11 jun. 2025.

DE SOUSA GUIMARÃES, Bernardo Carneiro et al. Evidências científicas sobre o uso de Tirzepatida como tratamento da obesidade: Scientific evidence on the use of tirzepatide as the treatment of obesity. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 13632-13643, 2022.

FERRARESI, Érika Lind. Potencial terapêutico da Tirzepatida: uma análise do estudo SURPASS-1 para o controle da obesidade e saúde metabólica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 1, p. e76790-e76790, 2025.

FONTANELLA Rosaria A. et al. Tirzepatide prevents neurodegeneration through multiple molecular pathways. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, n. 1, 29 jan. 2024.

GOMES, Hyorranna Karine Batista Carneiro; TREVISAN, Márcio. O uso do ozempic (Semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. *Revista Artigos. Com*, v. 29, p. e7498-e7498, 2021.

JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.

LIN, H.-T. et al. Neurodegeneration and Stroke After Semaglutide and Tirzepatide in Patients With Diabetes and Obesity. *JAMA Network Open*, v. 8, n. 7, p. e2521016–e2521016, 15 jul. 2025.

MOURA, Juliano Policarpio et al. Avaliação do reposicionamento farmacológico da Semaglutida no processo de emagrecimento: Uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 11, p. e118131147305-e118131147305, 2024.

SIDDEEQUE, Nabeela et al. Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched cohort study. *International Immunopharmacology*, v. 143, p. 113537–113537, 1 nov. 2024.

TIPA, Raluca Oana et al. Uma revisão sistemática da influência da Semaglutida na função cognitiva em modelos animais pré-clínicos e estudos de linhagens celulares. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 9, p. 4972, 2024.

TONACO, Luís Antônio Batista et al. Conhecimento do diagnóstico, tratamento e controle do diabetes mellitus no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 75, 2023.

WANG, D. et al. Tirzepatide mitigates Stroke-Induced Blood-Brain barrier disruption by modulating Claudin-1 and C/EBP- $\alpha$  pathways. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, v. 31, n. 1, p. 263, Autumn 2025.