

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αφηγηματική ανασκόπηση.

Κ. Κίτσιος¹

Χ.Μ. Τρακατέλλη¹

¹ Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: Κ. Κίτσιος, kitsios_k@yahoo.gr

Περίληψη

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) αποτελούν μια από τις νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων. Παρά το τεκμηριωμένο όφελός τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας και μετα-αναλύσεις, πρωτίστως με τη σεμαγλουτίδη, εγείρουν ανησυχίες για πιθανή δυσμενή επίδραση της κατηγορίας αυτής στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο, μεγάλη διάρκεια νόσου και προϋπάρχουσες οφθαλμικές επιπλοκές. Δεν έχει ως τώρα αποδειχθεί αν η επιδείνωση στην αμφιβληστροειδοπάθεια οφείλεται στην ισχυρή αντιδιαβητική δράση των GLP-1RA και την απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή διαμεσολαβείται από άμεση, τοπική δράση τους στον οφθαλμό. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από κλινικές μελέτες με κατάλληλο σχεδιασμό και μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για να τεκμηριωθεί η σχέση των GLP-1RA με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Λέξεις-κλειδιά: αγωνιστές του GLP-1 υποδοχέα, σεμαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, δουλαγλουτίδη, εξενατίδη, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Εισαγωγή

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) αποτελούν μια από τις νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων που περιλαμβάνει τη σεμαγλουτίδη, τη δουλαγλουτίδη, τη λιραγλουτίδη και την εξενατίδη. Πέρα από την ισχυρή αντιδιαβητική τους δράση, παράγοντες της κατηγορίας αυτής όπως η σεμαγλουτίδη, η δουλαγλουτίδη και η λιραγλουτίδη μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και φαίνεται να ασκούν νεφροπροστατευτική δράση κυρίως

μέσω της μείωσης της αλβουμινουρίας.^{1,2} Επιπλέον, προκαλώντας μεταξύ άλλων σημαντική απώλεια βάρους, φάρμακα της κατηγορίας αυτής όπως η σεμαγλουτίδη και η λιραγλουτίδη έχουν ένδειξη σε υψηλές δόσεις για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.^{3,4}

Παρά το τεκμηριωμένο όφελος των GLP-1RA στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2, τα δεδομένα για τη σχέση της κατηγορίας αυτής με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι αντικρουόμενα και εγείρουν ανησυχίες για την ασφάλειά τους.⁵ Σκοπός της

παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των GLP-1RA στη ΔΑ όπως προκύπτει από δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μετα-αναλύσεων και μελετών πραγματικού κόσμου.

Γλυκαιμία και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η μελέτη Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που απέδειξε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει σημαντικά τις μικροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1).⁶ Συνολικά 1.441 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένη ή συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής η HbA1c ήταν ~7,0% έναντι ~9,0% στην ομάδα ελέγχου, με αποτέλεσμα μείωση κατά 76% του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ (πρωτογενής πρόληψη) και κατά 54% του κινδύνου εξέλιξης προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας (δευτερογενής πρόληψη). Παρ' ότι τον πρώτο χρόνο παρατηρήθηκε "early worsening" της ΔΑ, το μακροπρόθεσμο όφελος ήταν σαφές: μειωμένος κίνδυνος σοβαρής μη παραγωγικής ή παραγωγικής ΔΑ (-47%) και ανάγκης φωτοπηξίας (-56%). Η μακροχρόνια παρακολούθηση κατέδειξε ότι τα οφέλη διατηρούνται για τουλάχιστον μία δεκαετία, ακόμη και μετά την εξομείωση της HbA1c μεταξύ των ομάδων ("metabolic memory").⁷

Ανάλογα ευρήματα ανέδειξε και η μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) σε 3.867 ασθενείς με ΣΔΤ2, όπου η εντατικοποιημένη θεραπεία με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη (HbA1c 7,0% έναντι 7,9% στην ομάδα ελέγχου) οδήγησε σε σημαντική μείωση των οφθαλμικών επιπλοκών, με το όφελος να παραμένει στη μακροχρόνια παρακολούθηση.^{8,9} Η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (περίπου οι μισοί με προϋπάρχουσα ΔΑ) έδειξε ότι η επίτευξη HbA1c <6,0% μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 33% σε 4 χρόνια.¹⁰ Ωστόσο, άλλες μεγάλες δοκιμές σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔΤ2 και κακή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c >8,0%) δεν επιβεβαίωσαν όφελος από τον πολύ αυστηρό γλυκαιμικό στόχο.^{11,12}

Συνολικά, η εντατικοποιημένη ρύθμιση της γλυκαιμίας μειώνει την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ, με τα μεγαλύτερα οφέλη να παρατηρούνται όταν η παρέμβαση εφαρμόζεται νωρίς στην πορεία της νόσου.

Η έκφραση των GLP-1 υποδοχέων στον ανθρώπινο οφθαλμό

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της επιδείνωσης στη ΔΑ που προκαλείται από την απότομη γλυκαιμική ρύθμιση κατά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας, μετά από μεταβολική χειρουργική ή κατά την εγκυμοσύνη.¹³ Μεταβολές στην ωσμωτικότητα του πλάσματος, επίταση του οξειδωτικού στρες, αυξημένη σύνθεση των Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), συνεργική δράση ινσουλίνης και VEGF που οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας του αρτηριακού τοιχώματος και διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού έχουν μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα ως πιθανοί διαμεσολαβητές της παροδικής επιδείνωσης, χωρίς ωστόσο οριστικά συμπεράσματα.¹⁴⁻¹⁶

Το ενδεχόμενο άμεσης τοπικής δράσης των GLP-1RA στον αμφιβληστροειδή έχει διερευνηθεί σε διαβητικά ποντίκια.¹⁷ Σε μια μελέτη, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων σεμαγλουτίδης έδειξε να ασκεί προστατευτική δράση στην εκφύλιση των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς και στην ακεραιότητα του τοιχώματος των αγγείων. Καθώς τα επίπεδα γλυκόζης δεν επηρεάστηκαν από την τοπική εφαρμογή του φαρμάκου, το ευνοϊκό αποτέλεσμα αποδόθηκε πρωτίστως στις αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές δράσεις της σεμαγλουτίδης.¹⁸

Σε πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπινους οφθαλμούς με και χωρίς παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, GLP-1 υποδοχείς ανιχνεύθηκαν σε μεμονωμένα γαγγλιονικά κύτταρα στους φυσιολογικούς οφθαλμούς, όχι όμως σε κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς ή σε κύτταρα του μέλαγχρου επιθηλίου.¹⁹ Αντίθετα, δεν ανιχνεύθηκαν GLP-1 υποδοχείς στους οφθαλμούς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια στους οποίους είχε προηγηθεί φωτοπηξία, ακόμη και σε περιοχές που χαρακτηρίζονταν από παρουσία νεο-αγγείωσης. Περισσότερες μελέτες σε ανθρώπινους οφθαλμούς με τεχνικές ανίχνευσης των GLP-1 υποδοχέων υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας χρειάζονται για τη διερεύνηση ενδεχόμενης τοπικής επίδρασης των GLP-1RA σε ασθενείς με ΣΔ με ή χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια.²⁰

Θεραπεία με GLP-1RA και οφθαλμικές επιπλοκές του ΣΔ

Τα περισσότερα δεδομένα για τη σχέση των GLP-1RA με την αμφιβληστροειδοπάθεια προέρχονται από τις

μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των φαρμάκων αυτών, στις οποίες οι μικροαγγειακές επιπλοκές δεν είχαν συμπεριληφθεί στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία. Τα διαφορετικά κριτήρια και η διαφορετική μεθοδολογία στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην παρακολούθηση της αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και η μικρή σχετικά χρονική διάρκεια των μελετών, περιορίζουν την ισχύ τους και καθιστούν αναγκαία την κριτική θεώρηση των δεδομένων.²¹

Στη μελέτη Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) 3.297 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σεμαγλουτίδη έως 1,0 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο τον συνδυασμό θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.²² Μετά από 104 εβδομάδες, επιπλοκές ΔΑ παρουσιάστηκαν σε 50 ασθενείς (3%) στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και σε 29 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR 1,76· 95% CI 1,11 έως 2,78· $p=0,02$) με τη διαφορά στην επίπτωση να γίνεται εμφανής από τις πρώτες εβδομάδες. Αριθμητικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της σεμαγλουτίδης χρειάστηκαν παρέμβαση με φωτοπηξία και ενδοϋαλοειδικές ενέσεις ή παρουσίασαν ενδοϋαλοειδική αιμορραγία ή τύφλωση σχετιζόμενη με τον ΣΔ. Από τους 79 ασθενείς με αμφιβληστροειδικές επιπλοκές, οι 66 (83,5%) είχαν προϋπάρχουσα ΔΑ κατά την έναρξη [42 από 50 (84,0%) στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και 24 από 29 (82,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου].

Τα δεδομένα της SUSTAIN-6 έρχονται σε αντίθεση με άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κατά τη φάση ανάπτυξης του φαρμάκου (SUSTAIN 1-5 και μελέτες σε ιαπωνικούς πληθυσμούς), στις οποίες η εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη συγκρίθηκε με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες χωρίς να υπάρξει διαφοροποίηση ως προς την επίπτωση της ΔΑ.²³⁻²⁷ Στις μελέτες αυτές δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ή σοβαρή ωχροπάθεια.

Στη μελέτη A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW), ασθενείς με ΣΔτ2 και χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη ή εικονικό φάρμακο και η επίπτωση της ΔΑ ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων.²⁸ Ωστόσο, προϋπάρχουσα ασταθής ή σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια

και ωχροπάθεια συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού.

Στη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας της από του στόματος ημερήσιας σεμαγλουτίδης Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6), η επίπτωση της ΔΑ δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ των ομάδων.²⁹ Προϋπάρχουσα παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και ωχροπάθεια συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού.

Σε αντίθεση με τη σεμαγλουτίδη, οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας άλλων GLP-1RA —λιραγλουτίδη (LEADER), εβδομαδιαία εξενατίδη (EXSCEL) και δουλαγλουτίδη (REWIND)— δεν ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση οφθαλμικών επιπλοκών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.³⁰⁻³³ Ωστόσο, στις μελέτες αυτές τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από απλή καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς οφθαλμολογικές εξετάσεις σε προκαθορισμένες επισκέψεις. Πρόσφατα ένας νεότερος, μικρομοριακός, μη πεπτιδικός, από του στόματος χορηγούμενος αγωνιστής του GLP-1 υποδοχέα, η ορφοργλιπρόνη μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της σε άτομα με ΣΔτ2 ή άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔ.^{34,35} Στις μελέτες αυτές δεν διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΔΑ από τη θεραπεία με ορφοργλιπρόνη.

Τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Σε μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι Bethel και συν. ανέφεραν ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με GLP-1RA και αμφιβληστροειδοπάθειας (OR 1,10· 95% CI 0,93 έως 1,30).²¹ Ομοίως, οι Jiao και συν. σε μετα-ανάλυση 20 RCTs με >24.000 ασθενείς δεν διαπίστωσαν συσχέτιση (OR 1,17· 95% CI 0,98 έως 1,39).³⁶ Αντίθετα, οι Yoshida και συν. σε μετα-ανάλυση 13 RCTs με GLP-1RA με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ΔΑ (OR 1,23· 95% CI 1,05 έως 1,44).³⁷

Σε μετα-ανάλυση 60 RCTs με >60.000 ασθενείς, οι Avgerinos και συν. δεν διαπίστωσαν συσχέτιση της θεραπείας με GLP-1RA με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, ωστόσο παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας (OR 1,93· 95% CI 1,09 έως 3,42).³⁸ Στην εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη, σε μετα-ανάλυση 13 RCTs, οι Andreadis και συν. δεν διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου ΔΑ (OR 1,32· 95% CI 0,98 έως 1,77).³⁹ Ομοίως, η από του στόματος σεμαγλουτίδη δεν συσχετίστηκε με τη ΔΑ σε μετα-ανάλυση 11 RCTs.⁴⁰ Οι Wang και συν. σε μετα-ανάλυση 23 RCTs με >22.000

Πίνακας 1. GLP-1RA και Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ): σύνοψη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Μελέτη (Φάρμακο)	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Κύριο εύρημα για ΔΑ	Σχόλια
SUSTAIN-6 (Σεμαγλουτίδη) ²²	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης ΔΑ: HR 1,76 (95% CI 1,11 έως 2,78)	Πιθανή διαμεσολάβηση από γρήγορη βελτίωση γλυκαιμίας, κυρίως σε ασθενείς με διπλή ΔΑ
LEADER (Λιραγλουτίδη) ³⁰	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Παρακολούθηση μέσω αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών
REWIND (Δουλαγλουτίδη) ³³	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Μακροχρόνια παρακολούθηση χωρίς οφθαλμολογική αξιολόγηση
EXSCEL (Εξενατίδη) ³²	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
PIIONEER-6 (Σεμαγλουτίδη από του στόματος) ²⁹	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
FLOW (Σεμαγλουτίδη) ²⁸	Νεφρικές εκβάσεις έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 και χρόνια νεφρική νόσο	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
Frias et al. ³⁴ (Ορφοργλιπρόνη)	Φάσης 2 έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με ή χωρίς μετφορμίνη	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
Rosenstock et al. ³⁵ (Ορφοργλιπρόνη)	Φάσης 2 έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 χωρίς φαρμακευτική αγωγή	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν

ασθενείς δεν διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, αλλά υπήρξε αυξημένος κίνδυνος σε υποομάδες ηλικίας >60 ετών και διάρκειας νόσου >10 ετών.⁴¹ Τέλος, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση ομπρέλα με σύνθεση δεδομένων από 11 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις RCTs, οι GLP-1RA δεν φάνηκε να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.⁴² Τα δεδομένα από τις μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Δεδομένα από μελέτες πραγματικού κόσμου

Αντικρουόμενα σε ό,τι αφορά τη σχέση των GLP-1RA και της ΔΑ είναι και τα αποτελέσματα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης πραγματικού κόσμου. Αναλύοντας δεδομένα 2.390 ατόμων με ΣΔτ2 από μητρώα

ασθενών, οι Zheng και συν. δεν διαπίστωσαν αυξημένη επίπτωση ΔΑ σε θεραπευόμενους με GLP-1RA.⁴³ Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης η θεραπεία με GLP-1RA σε σύγκριση με εκείνη με SGLT-2 αναστολείς δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.⁴⁴ Αντίθετα, σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης περίπου 2 εκατομμυρίων ισοουλινοθεραπευόμενων ασθενών με ΣΔτ2 η θεραπεία με GLP-1RA φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΔΑ (HR 1,308· 95% CI 1,261 έως 1,357).⁴⁵

Σεμαγλουτίδη και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η σεμαγλουτίδη είναι ο GLP-1RA που κατά κύριο λόγο έχει πυροδοτήσει ανησυχίες για την ασφάλεια της κατηγορίας όσον αφορά τις οφθαλμικές επιπλοκές του

Πίνακας 2. GLP-1RA και Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ): σύνοψη μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Μελέτη (Φάρμακο)	Αριθμός RCTs που περιλήφθησαν	Πληθυσμός	Κύριο εύρημα για ΔΑ	Σχόλια
Jiao και συν. ³⁶ (GLP-1RA)	20	>24.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Bethel και συν. ²¹ (GLP-1RA)	6	>20.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Yoshida και συν. ³⁷ (GLP-1RA με καρδιαγγειακό όφελος)	13	>24.000 άτομα με ΣΔτ2	Αύξηση κινδύνου ΔΑ: OR 1,23 (95% CI 1,05 έως 1,44)	Ετερογένεια πληθυσμών
Avgerinos και συν. ³⁸ (GLP-1RA)	60	>60.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Αυξημένος κίνδυνος ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας: OR 1,93 (95% CI 1,09 έως 3,42)
Andreadis και συν. ³⁹ (εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη)	13	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Avgerinos και συν. ⁴⁰ (από του στόματος σεμαγλουτίδη)	11	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Wang και συν. ⁴¹ (σεμαγλουτίδη)	23	>22.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Αυξημένη επίπτωση στις υποομάδες >60 ετών και με διάρκεια νόσου >10 ετών
Tan και συν. ⁴² (GLP-1RA)	11 μετα-αναλύσεις RCTs	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	

ΣΔ, κυρίως με βάση τα δεδομένα της μελέτης SU-STAIN-6. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι GLP-1RA θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την εξέλιξη της ΔΑ δεν είναι επαρκώς καθορισμένοι.

Μεταξύ των διαθέσιμων GLP-1RA, η σεμαγλουτίδη εμφανίζει την ισχυρότερη αντιδιαβητική και υπογλυκαιμική δράση.⁴⁶ Η μεγάλη μείωση της HbA1c μέσα σε βραχύ χρονικό διάστημα έχει συσχετιστεί με παροδική επιδείνωση της προϋπάρχουσας ΔΑ και η δυσμενής επίδραση της σεμαγλουτίδης ενδεχομένως να διαμεσολαβείται από την προκαλούμενη ταχεία βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.^{6,47} Στη SUSTAIN-6, η μείωση της HbA1c με τη σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου στους ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκές ΔΑ ήταν 1,9% και 2,5% την εβδομάδα 16, με τις δόσεις 0,5 και 1,0 mg, αντίστοιχα, έναντι 0,9% και 1,3% με το εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της μελέτης, η

μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με επιπλοκές ΔΑ έναντι του συνολικού πληθυσμού (-1,8% έναντι -1,4% με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg και -0,7% έναντι -0,4% με το εικονικό φάρμακο). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΔΑ, ο κίνδυνος επιδείνωσης ήταν υψηλότερος για όσους παρουσίασαν >1,5% μείωση της HbA1c την εβδομάδα 16, τόσο στην ομάδα της σεμαγλουτίδης όσο και στο εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια, η επίπτωση νέων βλαβών ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων.²² Σε post hoc ανάλυση διαμεσολάβησης, μετά από στάθμιση για τη μείωση της HbA1c την εβδομάδα 16, ο κίνδυνος ΔΑ δεν διαφοροποιούνταν μεταξύ σεμαγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου (HR 1,22· 95% CI 0,71 έως 2,09· p=0,48), υποδηλώνοντας ότι η ταχεία μείωση της HbA1c αποτελεί πιθανό κύριο παράγοντα επιδείνωσης.²¹

Σε σύγκριση με άλλες μελέτες φάσης III του προγράμματος SUSTAIN, οι συμμετέχοντες στη SUSTAIN-6 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και υψηλότερη HbA1c κατά την ένταξη, αποτελώντας πληθυσμό με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ΔΑ.⁴⁸ Η πλειοψηφία των ασθενών με αμφιβληστροειδικές επιπλοκές λάμβανε ινσουλίνη, γεγονός που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.⁴² Σε τυχαίοποιημένες μελέτες όπου η σεμαγλουτίδη σε δόση 2,4 mg εβδομαδιαίως χρησιμοποιήθηκε για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε άτομα χωρίς ιστορικό ΣΔτ2, δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από τον αμφιβληστροειδή.⁴⁹⁻⁵¹

Πέραν της ΔΑ, πρόσφατα δεδομένα εγείρουν ανησυχία για συσχέτιση της θεραπείας με σεμαγλουτίδη με μη αρτηριδιακή πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ). Σε δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων που ανέλυσαν δεδομένα από μεγάλα μητρώα ασθενών με ΣΔτ2 που ξεκίνησαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΝΑΙΟΝ σε χρήστες σεμαγλουτίδης.^{52,53} Αναφορές περιστατικών περιγράφουν οξεία, συχνά αμφοτερόπλευρη, απώλεια όρασης εντός μηνών από την έναρξη θεραπείας.^{54,55} Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν απότομη απώλεια βάρους, πτώση αρτηριακής πίεσης, ταχεία βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου και ανατομικούς προδιαθεσικούς παράγοντες όπως «στενός» οπτικός δίσκος.^{56,57} Η Επιτροπή Ασφαλείας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA) αναγνώρισε τη ΝΑΙΟΝ ως πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια και συνέστησε ενημέρωση των πληροφοριών προϊόντος με οδηγία για άμεση διακοπή και οφθαλμολογική αξιολόγηση σε περίπτωση αιφνίδιας απώλειας όρασης.⁵⁸

Συμπεράσματα

Παρά το καλά τεκμηριωμένο όφελος των GLP-1RA στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2, τα δεδομένα για τη σχέση της κατηγορίας αυτής με τη ΔΑ παραμένουν αντικρουόμενα. Η έναρξη θεραπείας με σεμαγλουτίδη σε αρρυθμιστούς ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ και με προϋπάρχουσες οφθαλμικές επιπλοκές ενδέχεται να επιδεινώσει την αμφιβληστροειδοπάθεια. Δεν έχει τεκμηριωθεί αν το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην ισχυρή αντιδιαβητική δράση της σεμαγλουτίδης και στην προκαλούμενη απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή διαμεσολαβείται από τοπική δράση των GLP-1RA στους οφθαλμούς.

Η σε εξέλιξη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη FOCUS, στην οποία μελετάται η επίδραση της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης 1,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου σε περίπου 1.500 ασθενείς με ΣΔτ2 για 5 έτη, αναμένεται να δώσει πιο αξιόπιστες απαντήσεις για την επίδραση της σεμαγλουτίδης στη ΔΑ.⁵⁹ Μέχρι τότε, η διενέργεια βυθοσκόπησης και η αντιμετώπιση τυχόν προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας πριν από την έναρξη θεραπείας με GLP-1RA, ιδιαίτερα σε αρρυθμιστούς ασθενείς με μεγάλη διάρκεια νόσου, θα μπορούσε να περιορίσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Επομένως, απαιτείται προσεκτική εξατομίκευση της θεραπείας με GLP-1RA σε ασθενείς με ΣΔ και προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια, έως ότου τα αποτελέσματα της μελέτης FOCUS δώσουν σαφέστερες κατευθύνσεις.

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy. Narrative review

K. Kitsios, C.M. Trakatelli

Hellenic Diabetol Chro 2026; 37, 1: 55-63

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RA) is a new class of antidiabetic medications. Despite their proven cardioprotective and nephroprotective effects in people with type 2 diabetes, data from randomized controlled trials assessing their cardiovascular safety raise concerns for deterioration of diabetic retinopathy, predominantly with semaglutide treatment. This effect seems to be more pronounced in people with long-standing diabetes, suboptimal glycemic control, and preexisting severe diabetic retinopathy. Whether deterioration in retinopathy is the result of high antidiabetic efficacy of GLP-1RAs and substantial abrupt glycemic control, or is mediated by an immediate, ocular effect remains to be elucidated. More data from clinical trials with relevant outcomes and longer duration are warranted to explore the relationship of GLP-1RAs with diabetic retinopathy.

Keywords: GLP-1RA, semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, diabetic retinopathy

Βιβλιογραφία

1. *Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8.
2. *Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391: 109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
3. *Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
4. *Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
5. *Saw M, Wong VW, Ho IV, Liew G.* New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2019; 33: 1842-51. doi: 10.1038/s41433-019-0494-z.
6. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
7. *Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group.* Diabetic retinopathy and other ocular findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 17-23. doi:10.2337/dc13-2251.
8. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53. Erratum in: *Lancet* 1999; 354: 602. PMID: 9742976.
9. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW.* 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
10. *The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288. Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364: 190. Erratum in: *N Engl J Med* 2012; 367: 2458.
11. *The ADVANCE Collaborative Group.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
12. *Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1028. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1024-5. doi: 10.1056/NEJMc096250.
13. *Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR.* Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 454-66. doi: 10.1111/dom.13538.
14. *Kennedy A, Frank RN.* The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res* 2011; 36: 168e177. doi: 10.3109/02713683.2010.521968.
15. *Abcouwer SF, Lin CM, Wolpert EB, et al.* Effects of ischemic preconditioning and bevacizumab on apoptosis and vascular permeability following retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5920-33. doi: 10.1167/iovs.10-5264.
16. *Casson RJ, Wood JPM, Osborne NN.* Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 816-20. doi: 10.1136/bjo.2003.024661.
17. *Olivares AM, Althoff K, Chen GF, et al.* Animal models of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep* 2017; 17: 93. doi: 10.1007/s11892-017-0913-0.
18. *Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 172-87. doi: 10.2337/db15-0443.
19. *Hebsgaard JB, Pyke C, Yildirim E, Knudsen LB, Heegaard S, Kvist PH.* Glucagon-like peptide-1 receptor expression in the human eye. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2304-8. doi: 10.1111/dom.13339.
20. *Berkovic MC, Strollo F.* Semaglutide-eye-catching results. *World J Diabetes* 2023; 14: 424-34. doi: 10.4239/wjd.v14.i4.424.
21. *Bethel AM, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC.* HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 Receptor Agonist cardiovascular outcome trials: A meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44: 290-6. doi: 10.2337/dc20-1815.
22. *Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
23. *Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 251-60. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
24. *Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341-54. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
25. *Ahmann A, Capehorn M, Charpentier G, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. exenatide ER in

- subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3). American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions; June 10-14, 2016: New Orleans, LA.
26. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
 27. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5). *Diabetologia* 2016; 59: (Suppl. 1): S364-5. doi: 10.1007/s00125-016-4046-9.
 28. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391: 109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
 29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
 30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
 32. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 446-52. doi: 10.2337/dc19-1065.
 33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
 34. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 2023; 402: 472-83. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01302-8. Erratum in: *Lancet* 2023; 402: 774. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01811-1. Erratum in: *Lancet* 2024; 403: 2786. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01314-X.
 35. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, et al; ACHIEVE-1 Trial Investigators. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393: 1065-76. doi: 10.1056/NEJMoa2505669.
 36. Jiao X, Peng P, Zhang Q, Shen Y. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Drug Investig* 2023; 43: 915-26. doi: 10.1007/s40261-023-01319-x.
 37. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes – A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022; 36: 108255. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108255.
 38. Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 188-93. doi: 10.1111/dom.13484.
 39. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2255-63. doi: 10.1111/dom.13361.
 40. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 335-45. doi: 10.1111/dom.13899.
 41. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and diabetic retinopathy risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42: 17-28. doi: 10.1007/s40261-021-01110-w.
 42. Tan L, Wang Z, Okoth K, et al. Associations of antidiabetic drugs with diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: an umbrella review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1303238. doi: 10.3389/fendo.2023.1303238.
 43. Zheng D, Li N, Hou R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med* 2023; 21: 40. doi: 10.1186/s12916-023-02753-6.
 44. Joo JH, Sharma N, Shaia J, et al. The effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on diabetic retinopathy at a tertiary care center. *Ophthalmol Sci* 2024; 4: 100547. doi: 10.1016/j.xops.2024.100547.
 45. Eleftheriadou A, Riley D, Zhao SS, et al. Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. *Diabetologia* 2024; 67: 1271-82. doi: 10.1007/s00125-024-06132-5.
 46. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-86. doi:10.7326/M20-0864.
 47. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-97. doi: 10.1111/dom.13172.
 48. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.

49. *Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; STEP 3 Investigators*. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1403-13. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
50. *Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
51. *Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; STEP 4 Investigators*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
52. *Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al*. Risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol* 2024; 142: 732-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.
53. *Cai CX, Hribar M, Sally Baxter S, et al*. Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol* 2025; 143: 304-14. doi: 10.1001/jamaophthal mol.2024.6555.
54. *Grauslund J, Taha AA, Molander LD, et al*. Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes. *Int J Retina Vitreous* 2024; 10: 97. doi: 10.1186/s40942-024-00620-x.
55. *Karam EZ, Johnson N, Sensenbrenner S*. Bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy following weight loss from semaglutide (Ozempic): A case report. *Neuro-Ophthalmol* 2025; 49: 313-9. doi: 10.1080/01658107.2024.2411260.
56. *Ahmadi H, Hamann S*. Anterior ischemic optic neuropathy in patients treated with semaglutide: report of four cases with a possible association. *BMC Ophthalmol* 2025; 25: 132. doi: 10.1186/s12886-025-03958-4.
57. *Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, et al*. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Danish-Norwegian cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 3094-103. doi: 10.1111/dom.16316.
58. *European Medicines Agency*. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals: semaglutide – risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. EMA; 6 June 2025. (Document No. EMA/186862/2025).
59. *ClinicalTrials. US National Library of Medicine*. A research study to look at how semaglutide compared to placebo affects diabetic eye disease in people with type 2 diabetes (FOCUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>.