Impacto de los agonistas del receptor GLP-1 en la progresión de la retinopatía diabética y el riesgo de neuropatía óptica isquémica no arterítica

Joan Barrot de la Puente
Médico de familia del Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona)

RESUMEN

La retinopatía diabética (RD) constituye una complicación microvascular prevalente en la diabetes mellitus tipo 2, en cuya fisiopatología la hiperglucemia desempeña un papel fundamental. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), empleados por su eficacia en el control glucémico, la pérdida de peso y los beneficios cardiovasculares, han sido objeto de debate respecto a su posible relación con el empeoramiento de la RD y la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La evidencia disponible indica que el riesgo de RD podría asociarse más con la rapidez y magnitud en el descenso de la HbA1c que con un efecto directo del fármaco. Asimismo, aunque algunos estudios han descrito un incremento de casos de NOIA-NA en pacientes tratados con semaglutida, revisiones sistemáticas y estudios poblacionales de gran tamaño no confirman de manera concluyente dicha asociación. En conjunto, se requiere vigilancia clínica y seguimiento oftalmológico estrecho para minimizar riesgos visuales.

Palabras clave: retinopatía diabética, agonistas del receptor GLP-1, semaglutida, neuropatía óptica isquémica.
Keywords: diabetic retinopathy, GLP-1 receptor agonists, semaglutide, ischemic optic neuropathy.

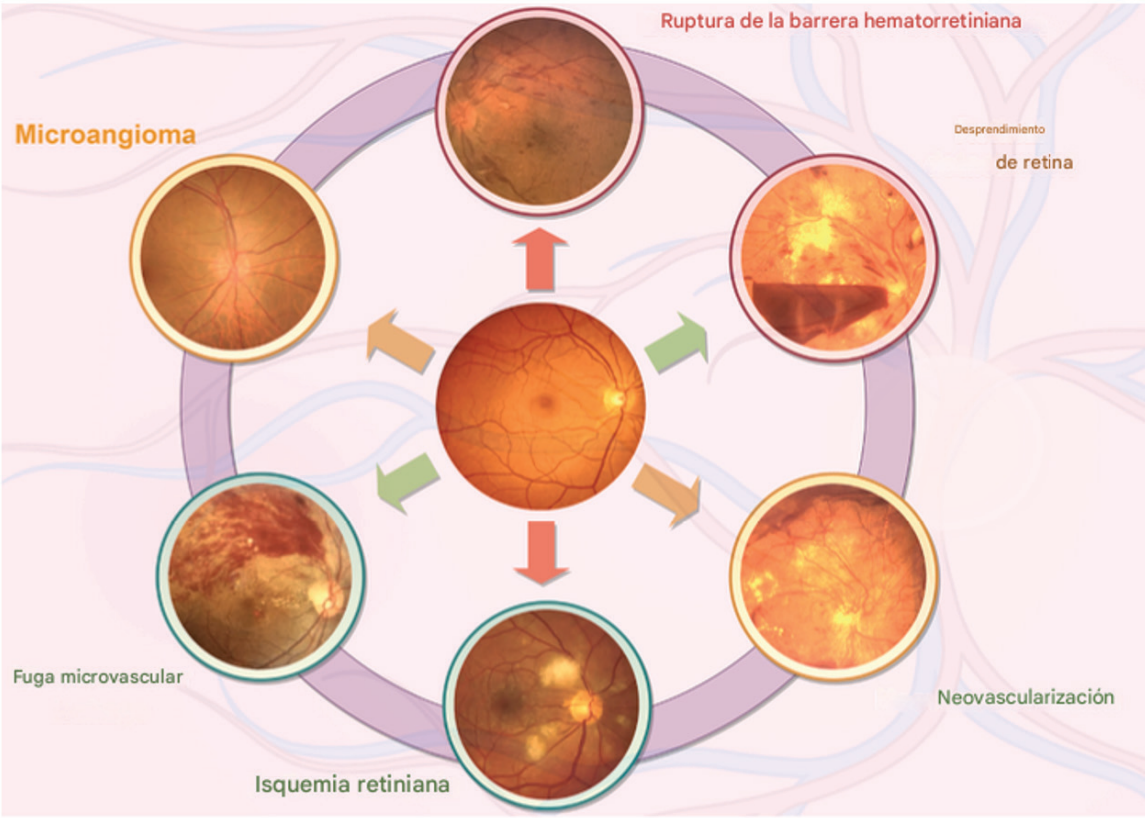
La hiperglucemia desempeña un papel central en la fisiopatología de la retinopatía diabética (RD), principalmente a través de la disfunción endotelial vascular. Los nuevos fármacos antidiabéticos, incluidos los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), además de reducir la glucemia, pueden influir en la evolución de la RD.

En el ensayo clínico *Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (**SUSTAIN-6**), se observó una mayor incidencia de complicaciones de RD en pacientes tratados con semaglutida en comparación con placebo[1]. No obstante, otros estudios no han confirmado de forma consistente esta asociación, lo que sugiere que la velocidad de reducción de la HbA1c podría ser un factor determinante. Se sabe que un control glucémico intensivo y rápido puede inducir un empeoramiento transitorio de la RD, sobre todo en pacientes con HbA1c basal elevada y con retinopatía previa.

Este fenómeno de **empeoramiento precoz paradójico** de la RD fue descrito inicialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sometidos a tratamiento insulínico intensivo. Se caracteriza por cambios temporales en la retina, aunque en algunos casos puede progresar a retinopatía diabética proliferativa (RDP). Fenómenos similares se han documentado en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y tras cirugía metabólica bariátrica. Los principales factores de riesgo identificados son: HbA1c basal elevada, descensos rápidos y pronunciados de HbA1c, mayor duración de la diabetes y presencia de RD avanzada. Además de la insulina, otros agentes hipoglucemiantes, como los arGLP-1, han sido implicados en este empeoramiento[2] (Figura 1).

La **neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)** constituye una causa frecuente de pérdida visual irreversible. Se relaciona con fármacos que alteran el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, lo que genera edema

Figura 1. Las características de la lesión microvascular en la retinopatía diabética.



Incluyen:

- Oclusión microvascular.
- Microangioma.
- Ruptura de la barrera hematorretiniana.
- Desprendimiento de retina.
- Fuga microvascular.
- Isquemia y neovascularización retinianas, con disminución temprana de la perfusión sanguínea y neurodegeneración.

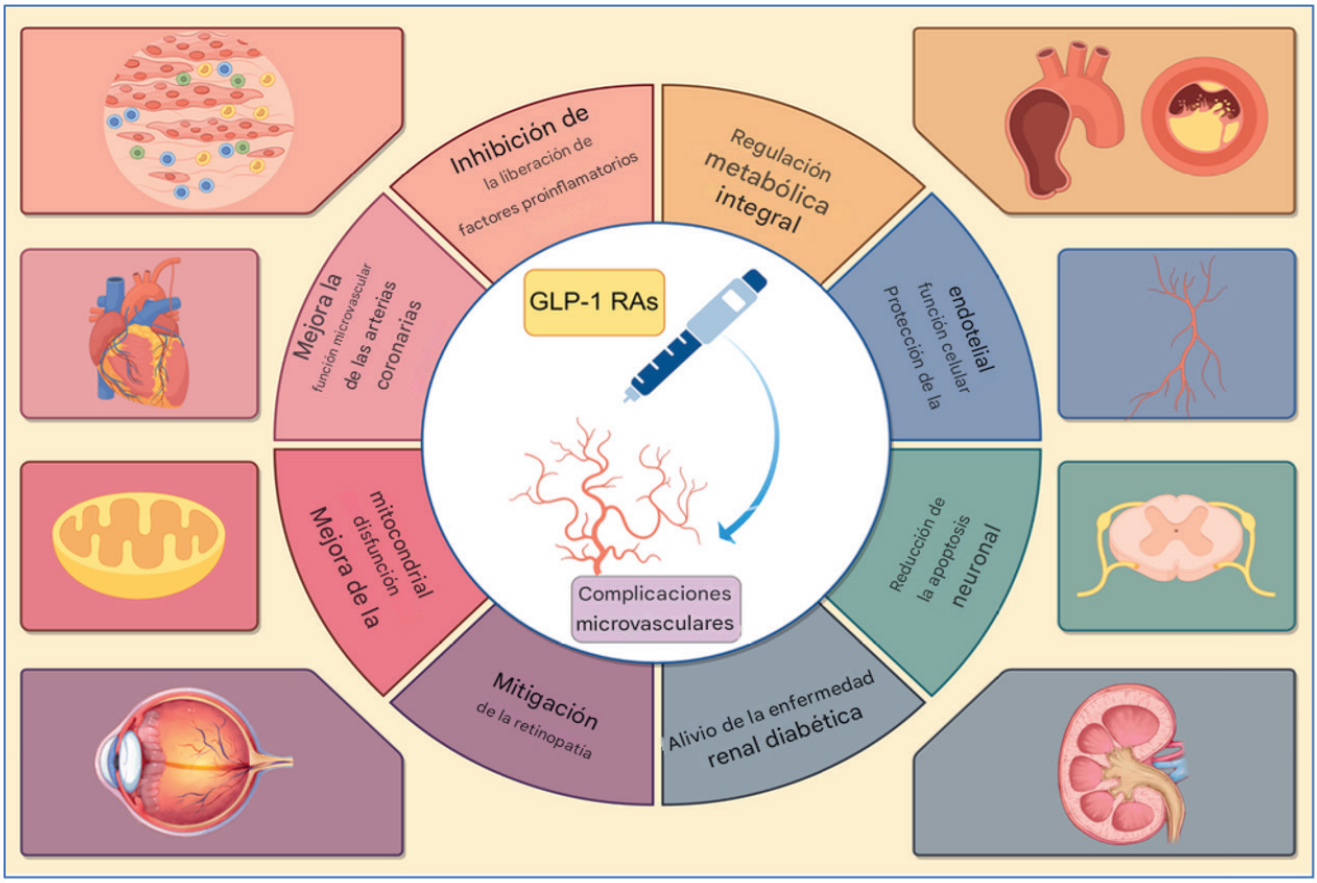
Fuente: Diabetes Metab. 2025 Aug 18;51(6):101696.

y daño axonal. Clínicamente se presenta como pérdida visual unilateral, súbita e indolora. Su incidencia anual en mayores de 50 años se sitúa entre 2,3 y 10,2 casos por 100 000 personas[3].

Los arGLP-1 han demostrado eficacia en el control glucémico, en la reducción ponderal y en la mejoría del pronóstico cardiovascular, insuficiencia cardíaca y protección renal, por lo que son recomendados por la ADA en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. La evidencia reciente indica un ligero incremento en la incidencia de RD en pacientes tratados con arGLP-1, aunque sin un aumento significativo en la progresión de la RD ni en la aparición de NOIA-NA.

Estudios experimentales han demostrado un posible efecto protector de los arGLP-1 sobre la barrera hematorretiniana, reducción en complicaciones graves como hemorragia vítrea, glaucoma neovascular y ceguera y la patogénesis de la RD mediante inhibición de la vía STING. El **ensayo clínico FOCUS**, actualmente en curso, pretende aclarar estas incertidumbres[4] (Figura 2).

Figura 2. Los arGLP-1 han demostrado múltiples beneficios potenciales sobre las complicaciones microvasculares diabéticas.



Fuente: Diabetes Metab. 2025 Aug 18;51(6):101696.

En conjunto, los estudios disponibles ofrecen una visión matizada sobre la relación entre arGLP-1, la RD y la NOIA-NA en pacientes con DM2. Sin embargo, las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad entre los estudios obligan a interpretar estos hallazgos con cautela (Tabla 1 y Tabla 2):

1. **Cohorte retrospectiva de Ramsey DJ, *et al.*[5].** Estudio en pacientes con DM2 y HbA1c ≥ 6,5 %, utilizando la base de datos TriNetX y aplicando emparejamiento por puntuación de propensión. Se incluyeron 185 066 personas (edad media: 59,0 ± 12,5 años; 50,5 % mujeres). El uso de arGLP-1 se asoció con un riesgo ligeramente mayor de RD incidente (HR 1,07; IC del 95 %; 1,03-1,11), sin asociación significativa con NOIA-NA (HR 1,26; IC del 95 %: 0,94-1,70). En pacientes con RD previa, no se observó efecto sobre la progresión a RDP ni sobre el desarrollo de edema macular diabético. En cambio, sí se evidenció un efecto protector frente a complicaciones amenazantes para la visión, con menor incidencia de hemorragia vítrea, glaucoma neovascular y ceguera.

2. **Metaanálisis de Małyszczak A, *et al.*[6]** Incluyó 61 ensayos clínicos (ECA) con un total de 188 463 pacientes y 2773 eventos de RD, con un seguimiento ≥ 24 semanas. El análisis pareado no mostró diferencias significativas en el riesgo de RD entre los distintos grupos farmacológicos: arGLP-1 vs. placebo: OR 1,08 (IC del 95 %; 0,94-1,23), iDPP-4 vs. placebo: OR 1,10 (IC del 95 %; 0,84-1,42) e iSGLT2 vs. placebo: OR 1,02 (IC del 95 %; 0,76-1,37).

   Un subanálisis sugirió que la empagliflozina podría asociarse con menor riesgo de RD (OR 0,38; p 0,002), aunque se basó únicamente en tres ECA, lo que limita la solidez de la evidencia. En conjunto, no existe una evidencia robusta de que los nuevos antidiabéticos difieran de forma consistente en el riesgo de RD.

Tabla 1. Resumen de la evidencia actual de la asociación entre GLP-1RA y RD.

Trial	Objetivo principal	Hallazgos clave	Notas
AngioSafe Study Gaborit, B *et al.*	Efecto arGLP-1 en angiogénesis y RD.	No se encontró asociación.	
LEADER Trial Marso, SP *et al.*	Seguridad cardiovascular de liraglutida.	No hubo un aumento significativo en la RD.	Se planteó la rápida reducción de la HbA1c como un posible factor de riesgo.
SUSTAIN-6 Trial Marso, SP *et al.*[1]	Seguridad cardiovascular de semaglutida.	Aumento de las complicaciones graves de la RD (HR 1,76; IC del 95 %; 1,11-2,78).	Más notable en la edad avanzada, la HbA1c basal más alta, la DM de larga duración y la RD preexistente.
Metaanálisis (2021) Bethel, MA *et al.*	LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6.	No asociación directa con los arGLP1.	Reducción HbA1c >2 % y la gravedad inicial de la RD como factores de progresión de la RD.
Metaanálisis (2022) Yoshida, Y *et al.*	Efectos de arGLP-1 sobre resultados CV y RD.	Incremento de RD, mayor riesgo semaglutida y exenatide.	Liraglutida no incrementa el riesgo.
Mahzari, MM *et al.*	Efecto liraglutida sobre RD.	81,6 % sin RD sin cambios; con RD 44,7 % estable y 25,5 % mejoró.	No hay diferencias significativas.
		arGLP-1 no empeoramiento vs. iSGLT-2.	
Joo, JH *et al.*	Progresión de RD con arGLP-1 vs. iSGLT-2	arGLP-1 , no asociado con empeoramiento de RD.	No hay diferencias significativas.
Matthew MY Lee *et al.*	arGLP-1 , orales vs. sc.	No mayor riesgo de RD vs. placebo.	Marcada heterogeneidad.
Popovic DS *et al.*	Tirzepatida con RD.		
FOCUS trial – ongoing[4]	Semaglutida con RD (2026).	No mayor riesgo de RD pendiente.	

Fuente: Nadeem N, et al. Can J Diabetes. 2025 Jul 23:S1499-2671(25)00149-2.

3. **Cohorte de Hathaway JT, *et al.*[3]** Comparó semaglutida vs. no arGLP-1 en relación con el riesgo de NOIA-NA. La cohorte retrospectiva incluyó 16 827 pacientes: 710 con DM2 y 979 con sobrepeso u obesidad. En DM2, semaglutida se asoció con 17 casos de NOIA-NA vs. 6 en el grupo sin arGLP-1 (HR 4,28: IC del 95 %; 1,62-11,29; p < 0,001). En sobrepeso/obesidad: 20 casos con semaglutida vs. 3 en otros fármacos (HR 7,64: IC del 95 %; 2,21-26,36; p < 0,001).

   La magnitud de la asociación probablemente está sobreestimada por limitaciones metodológicas: ausencia de ajuste por HbA1c, IMC o uso de insulina; posible sesgo de selección; y utilización de códigos CIE-10 poco específicos para NOIA-NA. Por ello, no puede establecerse causalidad.

4. **Cohorte internacional de Chou CC, *et al.*[7]** Incluyó 37 314 participantes con DM2, 129 690 con obesidad y 130 216 con DM2 y obesidad. El objetivo fue evaluar la asociación entre semaglutida y riesgo de NOIA-NA a 1, 2 y 3 años de seguimiento, mediante emparejamiento por puntuación de propensión (1:1). La semaglutida no mostró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de NOIA-NA en ninguno de los tres grupos: DM2 sin obesidad: HR 1,51-2,32; obesidad sin DM2: HR 0,41-0,72; y DM2 con obesidad: HR 0,81-1,20.

Tabla 2. Resumen de la evidencia actual de la asociación entre arGLP1RA y NOIA-NA.

Trial	Objetivo principal	Hallazgos clave	Notas
Hathaway JT *et al.*[3]	Cohorte retrospectiva, Sema asociado a NOIA-NA.	En DM2 (17 casos NOIA-NA) Sobrepeso/obesidad/DM2 (20 casos NOIA-NA) La incidencia acumulada 8,9 % (4,5 %-13,1 %), y obesidad 6,7 % (3,6 %-9,7 %). El modelo de regresión demostró un riesgo significativamente mayor de NOIA-NA en Sema.	Resultados con cautela .
Multinational Population-Based Study, 2024. Chou C-C *et al.*[7]	Cohorte retorspectiva, riesgo de NOIA-NA en Semaglutida a 1, 2 y 3 años de seguimiento.	Solo DM2, solo obesidad, obesidad con DM2	No se puede determinar el efecto causal debido al diseño del estudio.
Danish Norwegian Cohort Study, 2025. Simonsen E *et al.*	Riesgo de NOIA-NA en DM2 con Sema vs. iSGLT2	HR: 2,81 (IC 95 %; 1,67-4,75)	El aumento del riesgo es estadísticamente significativo, el riesgo absoluto de NOIA-NA es bajo.
FAERS Disproportionality Analisis, 2025. Azab M *et al.*		2,9 % de NOIA-NA a arGLP-1. 45 de 1559 casos , evento adverso. 41 casos eran a semaglutida. ROR 11,36 (IC 95 %; 8,33-15,49).	Reporte desproporcionado entre la semaglutida y la NOIA-NA. Difícil determinar relación causal.
FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Analysis, 2025 . Procacci A *et al.*		96 NOIA-NA en arGLP-1 (83 SEMA) , OR 17,57; 13,93-21,90.	SEMA reporte desproporcionado vs. otros fármacos antidiabéticos y todos los fármacos contra la obesidad, se mantuvo significativa.
Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, 2024. Silverri GA *et al.*	arGLP-1 vs placebo	arGLP-1 , no incremento de riesgo NOIA-NA. Incidencia NOIA-NA , 5,6/100 000/paciente/año. 3/100 000 GLP-1.	
Abbas NJ *et al.*[8]	Sema u otros arGLP1 vs. No arGLP-1	No incremento significativo NOIA-NA	Base de datos TriNext (EE. UU.)
Hsu AY *et al.*	Cohorte retorspectiva, Sema riesgo NOIA-NA	No aumento del riesgo NOIA-NA a los 1, 3, 6 ni 12 meses del inicio. Mayor riesgo de NOIA-NA a los 2 años (HR: 2,39; 1,37-4,18), a los 3 años (HR: 2,44; 1,44-4,12) y a los 4 años (HR: 2,05; 1,26-3,34).	Base de datos TriNext (EE. UU.)

Fuente: Nadeem N, et al. Can J Diabetes. 2025 Jul 23:S1499-2671(25)00149-2.

Ninguno de los análisis por tiempo de seguimiento alcanzó significación estadística. Este estudio, de gran tamaño y diseño robusto, cuestiona el riesgo elevado reportado por Hathaway JT *et al.*

5. **Cohorte retrospectiva de Abbass NJ, *et al.*[8]** Estudio basado en la red colaborativa TriNetX (EE. UU.), que incluyó pacientes con DM2 o con sobrepeso/obesidad, comparando tratados con semaglutida o cualquier arGLP-1 frente a controles emparejados por puntuación de propensión, con un seguimiento de hasta 5 años. No se observó un aumento significativo en el riesgo de NOIA-NA ni de neuropatía óptica isquémica (NOI) en ninguno de los grupos tratados, tanto en la cohorte con diabetes como en la de elevado IMC.

   En pacientes con DM2 tratados con semaglutida, el riesgo relativo (RR) de NOIA-NA fue 0,70 (IC del 95 %; 0,523-0,937) y de NOI 0,79 (IC del 95 %; 0,609-1,102). Resultados similares se observaron para el conjunto de arGLP-1 y en la cohorte con sobrepeso/obesidad. La incidencia acumulada a 5 años de NOIA-NA en DM2 con semaglutida fue del 0,065 %, y a 2 años en la cohorte con alto IMC, del 0,038 %. Estos hallazgos apoyan la ausencia de un vínculo causal entre semaglutida y neuropatías ópticas en estas poblaciones.

6. **Revisión sistemática de Nadeem N, *et al.*[9]** Se analizó la relación entre arGLP-1 y RD, así como la posible asociación entre semaglutida y NOIA-NA. Se incluyeron metaanálisis, ECA, análisis *post-hoc* y estudios preclínicos *(in vitro* e *in vivo)*. La evidencia preclínica sugiere efectos potencialmente protectores sobre la retina. Los casos de RD asociados a arGLP-1 parecen estar más vinculados a la rápida reducción de HbA1c que a un efecto directo del fármaco.

   La evidencia clínica sobre la asociación entre semaglutida y NOIA-NA es limitada e inconcluyente. Recientemente, un estudio poblacional danés (Malerbi FK *et al.*[10]) en pacientes con DM2 mostró que la administración semanal de semaglutida podría duplicar el riesgo de NOIA-NA a 5 años.

7. **Revisión sistemática de Natividade GR, *et al.*[11]** Incluyó 78 ECA que compararon semaglutida frente a placebo o comparadores activos en un total de 73 640 participantes. La semaglutida no modificó el riesgo de trastornos oculares (OR 1,01: IC del 95 %; 0,91-1,12) ni de RD (OR 1,04: IC del 95 %; 0,92-1,17). Sin embargo, se identificó una posible asociación con la NOIA-NA (OR 3,92: IC del 95 %; 1,02-15,02).

   La evidencia disponible es limitada y no permite establecer una relación causal definitiva. El análisis secuencial por ensayos (TSA) confirmó un tamaño muestral suficiente para extraer conclusiones sólidas respecto a la RD, pero no para la NOIA-NA.

8. **Cohorte oftalmológica de Hadassah (Michaeli T, *et al.).*[12]** Estudio con seguimiento ≥ 1 año de tratamiento con arGLP-1 y controles oftalmológicos periódicos, que evaluó la progresión de la RD, la agudeza visual (AV), el grosor central de la retina (CST) y la respuesta a inyecciones intravítreas (IVI).

   En un subgrupo (35 tratados y 31 controles) se realizó seguimiento específico mediante dos exploraciones OCT separadas por un año. Los resultados mostraron una tendencia no significativa a mayor progresión de RD en el grupo tratado (3/19 vs. 0/20; p = 0,106). No se detectaron diferencias significativas en AV ni en CST durante el periodo analizado.

9. **Estudio poblacional en Ontario (Shor R, *et al.*).[13]** Este estudio evaluó el riesgo de degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) en pacientes con diabetes tratados con arGLP-1. Se incluyeron personas ≥ 66 años con al menos 12 meses de seguimiento tras el diagnóstico de diabetes y ≥ 6 meses de exposición a arGLP-1.

   De 1 119 517 pacientes elegibles, se conformó una cohorte apareada 1:2 (46 334 expuestos; 92 668 no expuestos). El uso de arGLP-1 se asoció con un riesgo significativamente mayor de DMAEn (HR 2,21: IC del 95 %; 1,65-2,96).

   En paralelo, se ha planteado que tirzepatida, un co-agonista de arGLP-1 y del receptor de polipéptido inhibidor gástrico (GIP), al inducir descensos pronunciados de HbA1c comparables a terapias intensivas, podría aumentar el riesgo de empeoramiento de la RD. Sin embargo, metaanálisis recientes no han confirmado esta asociación, si bien excluyeron pacientes con RDP o maculopatía y no incorporaron protocolos de seguimiento oftalmológico específicos.

10. **Cohorte retrospectiva basada en práctica clínica real (Buckley AJ, *et al.*)[14]** Comparó 3435 pacientes con DM2 tratados con tirzepatida (≥ 180 días) frente a una cohorte apareada no expuesta de igual tamaño. Se evaluó la aparición de RD nueva y la progresión de la enfermedad mediante regresión logística condicional.

    Con una HbA1c basal media de 7,28 %, se observó una mayor incidencia de RDP nueva en el grupo tratado con tirzepatida, especialmente en pacientes con RD no

proliferativa moderada/severa o maculopatía (1,1 % vs. 0,5 %; OR ajustada 2,15; p < 0,01). En pacientes sin RD previa, la tirzepatida se asoció con menor riesgo de aparición de RD (OR 0,73; p < 0,001), y en aquellos con RD no proliferativa leve no se halló asociación significativa con la progresión.

El estudio presenta limitaciones relevantes: duración media de diabetes relativamente larga (< 10 años); mayoría de pacientes previamente expuestos a otros arGLP-1, lo que puede enmascarar la aparición de nuevos eventos; y reducción de HbA1c más modesta que en ECA, lo que limita la extrapolación a poblaciones con peor control glucémico basal.

En conjunto, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis constituyen herramientas esenciales para sintetizar la evidencia y orientar la práctica clínica. Sin embargo, en el análisis de efectos adversos se enfrentan a limitaciones específicas: heterogeneidad en la terminología empleada, variabilidad en la clasificación y detección de eventos, así como diferencias en los métodos de recogida y notificación. Todo ello dificulta la comparación y combinación de resultados. Además, la evaluación de la seguridad suele requerir metodologías y fuentes de datos distintas de las utilizadas en los estudios centrados en eficacia.

Los arGLP-1 mejoran el control glucémico y ejercen efectos protectores sobre la barrera hematorretiniana mediante la activación de receptores en células endoteliales y neuronales de la retina. Entre sus mecanismos destacan la inhibición de la vía RhoA/ROCK, el incremento de proteínas de unión estrecha, y la reducción de la activación microglial, la neuroinflamación y la fuga vascular[15].

No obstante, algunos arGLP-1 se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones oculares o de empeoramiento de la RD, incluyendo edema macular diabético o formas proliferativas, particularmente en el contexto de descensos rápidos y pronunciados de la glucemia. Los nuevos agonistas duales (GLP-1, GIP) y triples (GLP-1, GIP, glucagón) ofrecen beneficios metabólicos más amplios, pero persiste el riesgo a corto plazo de deterioro retiniano vinculado a reducciones bruscas de HbA1c.

El 9 de junio de 2025, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó el riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en pacientes tratados con semaglutida. Tras la evaluación correspondiente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó que la NOIA-NA constituye un efecto adverso muy raro de la semaglutida, con una frecuencia estimada de hasta 1 caso por cada 10 000 pacientes tratados. Además, se ha descrito un incremento aproximado al doble en el riesgo de desarrollar NOIANA en comparación con individuos no expuestos.

En definitiva, la evidencia disponible invita a la **prudencia**: no justifica generar alarmas innecesarias, pero sí subraya la necesidad de una monitorización estrecha y de un trabajo coordinado entre niveles asistenciales. En este escenario, desde la Atención Primaria resulta razonable:

- Promover una **valoración oftalmológica** inicial en pacientes con RD conocida o con factores de riesgo ocular.
- Garantizar un **seguimiento oftalmológico periódico,** ajustado al grado de retinopatía, para detectar precozmente complicaciones o progresión,
- Favorecer un **control glucémico gradual,** con el fin de minimizar los riesgos asociados a descensos rápidos de HbA1c que pueden influir negativamente en la evolución de la RD.

En conclusión, desde Atención Primaria debemos priorizar la **detección precoz, la vigilancia activa y la educación del paciente** para minimizar el riesgo de complicaciones visuales, integrando la atención de RD y el posible riesgo de NOIA-NA en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2016,375,1834-1844.
2. Ko J, Jahromi Y. New onset diabetic retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A case report. J Am Pharm Assoc (2003). 2025 Jul 2:102475. doi: 10.1016/j.japh.2025.102475.
3. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, Zekavat SM, Krasniqi D, Gittinger JW Jr, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. JAMA Ophthalmol. 2024 Aug 1;142(8):732-739. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.
4. Novo Nordisk, A.S. A Research Study to Look at How Semaglutide Compared to Placebo Affects Diabetic Eye Disease in People with Type 2 Diabetes (FOCUS); National Library of Medicine: Bethesda, MD, USA, 2019.
5. Ramsey DJ, Makwana B, Dani SS, Patel M, Panchal K, Shah J, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Sight-Threatening Ophthalmic Complications in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2025 Aug 1;8(8):e2526321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.26321.
6. Małyszczak A, Przeździecka-Dołyk J, Szydełko-Paśko U, Misiuk-Hojło M. Novel Antidiabetic Drugs and the Risk of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2024 Mar 20;13(6):1797. doi: 10.3390/jcm13061797.
7. Chou CC, Pan SY, Sheen YJ, Lin JF, Lin CH, Lin HJ, Wang IJ, Weng CH. Association between Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Study. Ophthalmology. 2025 Apr;132(4):381-388. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.10.030.
8. Abbass NJ, Nahlawi R, Shaia JK, Allan KC, Kaelber DC, Talcott KE, Singh RP. The Effect of Semaglutide and GLP-1 RAs on Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Am J Ophthalmol. 2025 Jun;274:24-31. doi: 10.1016/j.ajo.2025.02.025.
9. Nadeem N, Al Issa RM, Shah A, Wardeh R, Rashid F, Abdelgadir EI, Bashier A. In The Eye Of Controversy: A Deeper Look Into The Impact Of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP1RA) on Diabetic Retinopathy and Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Can J Diabetes. 2025 Jul 23:S1499-2671(25)00149-2. doi: 10.1016/j.jcjd.2025.07.002.
10. Malerbi FK, Bertoluci MC. Semaglutide, type 2 diabetes, and the risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Int J Retina Vitreous. 2025 Jan 22;11(1):8. doi: 10.1186/s40942-024-00622-9.
11. Natividade GR, Spiazzi BF, Baumgarten MW, et al. Ocular Adverse Events With Semaglutide: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Ophthalmol. Published online August 14, 2025. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.2489.
12. Michaeli T, Khateb S, Levy J. The Effect of Glucagon-like-Peptide-1 Receptor Agonists on Diabetic Retinopathy Progression, Central Subfield Thickness, and Response to Intravitreal Injections. J Clin Med. 2024 Oct 21;13(20):6269. doi: 10.3390/jcm13206269.
13. Shor R, Mihalache A, Noori A, Shor R, Kohly RP, Popovic MM, Muni RH. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol. 2025 Jul 1;143(7):587-594. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.1455.
14. Buckley AJ, Tan GD, Gruszka-Goh M, Scanlon PH, Ansari I, Suliman SGI. Early worsening of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes treated with tirzepatide: a real-world cohort study. Diabetologia. 2025 Jul 10. doi: 10.1007/s00125-025-06466-8.
15. Liu K, Liu S, Wang D, Qiao H. Are GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy foes or friends? Diabetes Metab. 2025 Aug 18;51(6):101696. doi: 10.1016/j.diabet.2025.101696.