

SIMPOSIO

Retinopatia Diabetica: gestione del compenso glicemico e impatto dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti

Diabetic Retinopathy: management of glycemic control and the impact of new anti-hyperglycemic drugs

Michele Fosci¹

¹ UOC Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL7 Sulcis-Iglesiente.

Corresponding author: michele.fosci@aslsulcis.it

Abstract

Glycemic control management influences the incidence and progression of diabetic retinopathy, which can be limited increasing Time in Range and reducing HbA1c values, the hyperglycemia and hypoglycemia period and glycemic variability.

Intensive glycemic control must be pursued from the onset of diabetes to ensure good metabolic memory and in order to avoid progression to advanced stages of diabetic retinopathy, where effective retinal protection cannot be ensured, even in the presence of optimal glycemic control.

A rapid blood glucose level drop in patients with long-standing poor glycemic control in advanced stages of diabetic retinopathy can lead to retinal damage, which is known as Early Worsening of Diabetic Retinopathy.

A good glycemic balance and therefore protection against diabetic retinopathy, can be obtained through the promotion of healthy lifestyles (proper nutrition, physical activity, sleep hygiene) and drug therapy. Some classes seem to show an overall protective effect (metformin and SGLT2i), while for others a possible negative correlation has been highlighted, such as for Thiazolidinediones with diabetic macular edema and cases of worsening of diabetic retinopathy in advanced stage in patients on GLP1-RA therapy, in association with insulin therapy and in case of long-standing and not well controlled diabetes. For other classes (DPP4i, acarbose, tirzepatide) the data in the literature are still insufficient and mostly conflicting and therefore inconclusive.

KEY WORDS diabetic retinopathy; glycemic control; early worsening of diabetic retinopathy; metabolic memory; anti-hyperglycemic drugs.

Riassunto

La gestione del compenso glicemico ha un impatto determinante nei confronti della retinopatia diabetica (RD), la cui incidenza e progressione può essere limitata attraverso la riduzione dei valori di HbA1c, l'in-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Fosci M. Retinopatia Diabetica: gestione del compenso glicemico e impatto dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti. JAMD 27:251-261, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.4.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2024

Accepted January, 2025

Published March, 2025

Copyright © 2024 M. Fosci. This is an open access article edited by [JAMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

cremento del Time In Range, la riduzione del tempo di iperglicemia, di ipoglicemia e del tasso di variabilità glicemica.

Il controllo glicemico intensivo deve essere perseguito sin dall'esordio del diabete per garantire una buona memoria metabolica e al fine di evitare la progressione verso forme di RD in stadio avanzato, fase in cui, anche in presenza di un ottimale controllo glicemico, non può essere garantita un'adeguata protezione retinica.

Un rapido calo dei valori glicemici in pazienti con scarso controllo glicemico di lunga data e in presenza di stadi già avanzati di RD può determinare un peggioramento rapido del quadro oculare, fenomeno noto come Early Worsening of Diabetic Retinopathy.

Un buon compenso glicemico, e quindi protezione verso la RD, può essere ottenuto attraverso sia la promozione di stili di vita sani (alimentazione corretta, attività fisica, igiene del sonno) sia la terapia farmacologica. Alcune classi sembrano mostrare un effetto complessivamente protettivo (metformina e SGLT2i), mentre per altre è stata evidenziata una possibile correlazione negativa, come per tiazolidinedioni con l'edema maculare diabetico e casi di peggioramento di RD già in stadio già avanzato in pazienti in terapia con GLP1-RA, in associazione a terapia insulinica in caso di diabete di lunga durata e non ben controllato. Per altre classi (DPP4i, acarbose, tirzepatide) i dati in letteratura risultano ancora insufficienti e per lo più contrastanti e pertanto inconcludenti.

PAROLE CHIAVE retinopatia diabetica; compenso glicemico; early worsening of diabetic retinopathy; memoria metabolica; farmaci anti-iperglicemizzanti.

Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una complicanza cronica e invalidante del diabete mellito (DM), in grado di determinare importanti quadri di riduzione di vista fino alla cecità.

Vari sono i fattori di rischio associati a tale condizione, tra cui alterazioni dell'assetto lipidico, sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, lunga durata del DM e l'insufficiente controllo glicemico.

La fisiopatologia di questa microangiopatia è complessa e individuarne i meccanismi sottostanti può essere importante per capire come la gestione del

controllo glicemico, oggetto di questa rassegna, sia cruciale per prevenirne l'insorgenza e la progressione: un buon controllo della glicemia, infatti, ottenuto tramite l'adozione di stili di vita sani e di una terapia farmacologica appropriata, può infatti ridurre significativamente il rischio di sviluppare tale complicanza. Come discusso nell'articolo sulla fisiopatologia, a cui si rimanda, il DM è una patologia infiammatoria cronica, e proprio la flogosi cronica contribuisce al danno retinico: marcatori infiammatori come l'Interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) sono stati ritrovati in elevate concentrazioni nel corpo vitreo dei pazienti con RD⁽¹⁾. L'alterazione del microambiente retinico porta all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, che gioca un ruolo cruciale nell'incremento di citochine pro-infiammatorie, come l'IL-18 e l'IL-1', determinando un aggravamento delle lesioni retiniche.

Alla base della RD si individua l'iperglicemia cronica, responsabile di alterazioni strutturali e funzionali nei vasi retinici, come la perdita dei periciti e l'accumulo prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), che compromettono l'integrità della barriera emato-retinica⁽²⁾. La riduzione dell'attività antiossidante, inoltre, tipicamente riscontrata in individui con scarso compenso glicemico, può esacerbare ulteriormente questa condizione, come evidenziato dalla correlazione tra il profilo ossidativo e la gravità della RD⁽³⁾. Altro meccanismo possibilmente implicato nel danneggiamento del microcircolo retinico è la disregolazione di HIF-1, la cui traduzione diventa eccessiva in caso di ipoglicemia⁽⁴⁾.

Iperglicemia, Ipoglicemia, EWDR

L'iperglicemia gioca un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione della RD: studi longitudinali evidenziano come un controllo glicemico insufficiente possa portare a un deterioramento della salute oculare⁽⁵⁾ e risulta essere correlata anche a un aumento dell'incidenza dell'edema maculare⁽⁶⁾. Oltre il valore di emoglobina glicosilata (HbA1c) pare che anche il valore della glicemia a digiuno possa essere considerato fattore predittivo di RD⁽⁷⁾. Il perseguimento di un controllo glicemico rigoroso, che mira a mantenere i livelli di HbA1c al di sotto del 7%, è associato a una diminuzione delle complicanze microvascolari, inclusa la RD. Infatti, una riduzione significativa della HbA1c potrebbe ridurre non solo l'insorgenza⁽⁸⁾,

ma anche la progressione della RD verso stadi proliferativi⁽⁹⁾.

Pazienti con buon controllo glicemico (HbA1c ≤ 7,0 %) mostrano una prevalenza inferiore di RD (18%) rispetto a quelli con scarso controllo glicemico (HbA1c > 9,0 %), in cui si presenta in più della metà dei pazienti⁽¹⁰⁾, e la riduzione di un punto percentuale di HbA1c pare sia correlata a una riduzione del 35% del rischio di sviluppo e del 15-25% della progressione di RD, del 25% della perdita di acuità visiva e del 15% dello sviluppo della cecità⁽¹¹⁾.

Non è soltanto l'iperglicemia ad essere dannosa per la RD, poiché anche l'ipoglicemia può determinare un peggioramento di tale complicanza⁽¹²⁾. Il peggioramento del quadro della RD può verificarsi sia in condizioni di ipoglicemia assoluta sia in condizioni di ipoglicemia relativa; infatti, un miglioramento repentino del controllo glicemico può in una fase iniziale esacerbare il danno retinico, come riscontrato nel caso di pazienti in cui si è avuto un calo rapido dei valori glicemici partendo da una condizione di scompenso⁽²⁾.

Un controllo glicemico adeguato è importante per assicurare una riduzione del rischio a lungo termine di complicanze del DM; tuttavia, un controllo glicemico intensivo, in particolare nei pazienti con DM di lunga data e scarsamente controllato, è associato al rischio di peggioramento della RD: tale condizione è nota come "early worsening of diabetic retinopathy" (EWDR). Questa può determinare un peggioramento rapido, anche se transitorio, del quadro oculare che risulta essere pericoloso per la vista e si riscontra proprio quando il trattamento intensivo, e il conseguente calo repentino dei valori glicemici, viene iniziato in pazienti con scarso controllo glicemico di lunga data, in particolare se in presenza di RD allo stadio non proliferativo moderato oppure negli stadi più avanzati⁽¹³⁾.

Non sono chiari i meccanismi fisiopatologici alla base di questa condizione; vi sono però varie ipotesi che includono modifiche delle forze osmotiche, rotture della barriera emato-retinica secondarie a terapia insulinica intensiva, alterazioni del flusso vascolare e alterazioni nella regolazione della produzione del VEGF⁽¹⁴⁾.

L'EWDR è una condizione che si può riscontrare in diverse situazioni, come pazienti in terapia insulinica e non insulinica, post chirurgia bariatrica e nella paziente in gravidanza; sono stati descritti dati di prevalenza variabili (dal 3 al 47% dei pazienti) con tempo di insorgenza che va dai 3 agli 84 mesi successivi all'in-

tensificazione del controllo glicemico. I fattori di rischio includono la lunga durata del DM, iperglicemia non controllata per lungo tempo, la severità della RD. Risulta inoltre esserci un'associazione con l'ampiezza della riduzione di HbA1c⁽¹⁵⁾.

In gravidanza si verifica frequentemente un peggioramento della RD, in particolare nel secondo trimestre con persistenza dello stesso fino anche a 12 mesi dopo il parto. Il passaggio rapido a un controllo glicemico più stringente, come raccomandato in gravidanza per garantire migliori outcome materno-fetali, è stato associato a un peggioramento della RD nelle donne gravide con DMT1⁽¹⁶⁾. In caso di elevati valori di HbA1c all'inizio della gravidanza, la presenza di RD non deve essere considerata però una controindicazione al rapido passaggio verso un controllo glicemico più stringente, ma piuttosto, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dello status retinico⁽¹⁷⁾.

In generale, in caso di pazienti con DM di lunga data scarsamente controllato, nel caso in cui si prospettasse l'inizio di un trattamento intensivo è utile, ancor prima di iniziare tale trattamento, effettuare un'accurata valutazione oftalmologica che dovrà essere ripetuto a intervalli di 3 mesi per i 6-12 mesi successivi. Nei pazienti la cui RD è in una fase pre-proliferante, può essere prudente ritardare l'inizio del trattamento intensivo fino al completamento della fotocoagulazione, in particolare se HbA1c fosse elevata⁽¹⁸⁾.

Variabilità glicemica e memoria metabolica

Rispetto al singolo valore di HbA1c o ai singoli dati ottenuti dall'automonitoraggio glicemico attraverso la glicemia capillare, è possibile oggi sfruttare l'analisi del profilo glicemico ambulatoriale (AGP) attraverso il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), il quale offre uno strumento più preciso e dettagliato nella valutazione del grado di compenso del paziente⁽¹⁹⁾.

Evidenze ottenute dall'AGP suggeriscono che il mantenimento di valori glicemici nel *Time In Range* (TIR), ossia nella fascia glicemica consigliata tra 70-180 mg/dl, possa ridurre le complicazioni microvascolari⁽³⁾, tra cui la retinopatia, con una riduzione del tasso di complicanza di circa l'8% per ogni incremento del 10% del TIR⁽²⁰⁾.

Tali sistemi consentono di stimare, inoltre, il grado di variabilità glicemica, dato particolarmente utile

per valutare il compenso glicemico nel paziente in terapia insulinica multi-iniettiva e utile anche per la stratificazione del rischio di RD, in quanto si è evidenziato che ciò che correla maggiormente con la RD è l'elevata variabilità glicemica, la quale può essere individuata attraverso l'analisi del Glycaemic Risk Index (GRI), punteggio compreso tra 0 e 100, che riflette sia il rischio di iperglicemia che quello di ipoglicemia. Il GRI mostra una correlazione positiva con la progressione della RD: l'aumento del GRI si correla a un maggior sviluppo della RD, con un incremento del rischio del 20% per ogni singolo incremento di deviazione standard di tale indice⁽²⁰⁾. Al fine di evitare il rischio di RD, sia in senso di insorgenza che in senso di progressione, risulta pertanto essenziale bilanciare il controllo glicemico evitando il più possibile episodi di ipoglicemia ed iperglicemia⁽²¹⁾.

Perseguire un buon controllo glicemico è essenziale fin dall'esordio della patologia per evitare l'insorgenza e la progressione delle complicanze croniche⁽²²⁾: il controllo ottimale della glicemia dall'inizio della malattia impatta, infatti, sul rischio di sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni⁽²³⁾, come dimostrato dagli studi DCCT per il DMT1⁽²⁴⁾ e UKPDS per il diabete di tipo 2 (DMT2)⁽²⁵⁾, in cui si evidenziava l'efficacia del controllo glicemico aggressivo nel prevenire le complicanze diabetiche.

Con il termine Memoria Metabolica (MM) ci si riferisce a quel particolare fenomeno in cui condizioni di scompenso glicemico determinano modificazioni epigenetiche con impatto negativo su tessuti vascolari e nervosi, e tali danni si mantengono anche a seguito della normalizzazione dei profili glicemici^(26, 27).

Tale condizione è stata dapprima individuata in uno studio di 5 anni condotto su modelli animali in cui quadri di grave RD si evidenziavano sia in un gruppo di cani diabetici che per tutta la durata dello studio avevano presentato uno scarso controllo glicemico, sia nel gruppo in cui, a metà dello studio, si era passati da una condizione di scarso a una di buon controllo glicemico⁽²⁸⁾.

I due studi chiave che hanno evidenziato come la MM sia impattante anche sull'uomo sono l'EDIC per il DMT1⁽²⁹⁾ e il follow-up dell'UKPDS per il DMT2⁽³⁰⁾.

Questo studio ha dimostrato che i pazienti che fin dall'inizio ricevono un trattamento più aggressivo, presentano, rispetto ai pazienti che sono stati trattati in maniera più intensiva solo successivamente, un vantaggio per quanto riguarda il minor tasso

d'incidenza delle complicanze sia micro- che macro-angiopatiche⁽³¹⁾. I valori di HbA1c sono soggetti alla MM: un adeguato controllo di questo parametro nel tempo fornisce protezione contro la progressione della RD anche in caso di brevi periodi di scompenso⁽³²⁾.

Pertanto, risulta fondamentale la diagnosi e il trattamento precoce per garantire il mantenimento di parametri metabolici nella norma. In caso di presenza di RD già in stadio avanzato, l'impostazione di un successivo controllo glicemico intensivo ha mostrato effetti limitati sulla protezione retinica: i benefici infatti si attenuano in questa fase, come evidenziato nel Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)⁽³³⁾.

Terapia non farmacologica

Il controllo del compenso glicemico può essere perseguito non solo attraverso il trattamento farmacologico, ma prima di tutto promuovendo uno stile di vita sano, indirizzando correttamente le abitudini alimentari e incoraggiando l'attività fisica⁽³⁴⁾.

La promozione di un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea sembra determinare un effetto protettivo nei confronti della RD sia indirettamente, attraverso il miglioramento del compenso glicemico, sia direttamente, in quanto tale dieta è ricca di alimenti che hanno la capacità di ridurre lo stress ossidativo, l'infiammazione e la resistenza all'insulina, inibire l'aumento della perdita vascolare e la perdita di periciti e regolare il livello della proteina VEGF retinico⁽³⁵⁾. Di contro, le diete ad alto contenuto di saccarosio portano a livelli elevati di glucosio, peggiorando il compenso glicemico e favorendo stress ossidativo, infiammazione, produzione di AGE e VEGF, e di conseguenza facilitano lo sviluppo e la progressione della RD⁽³⁶⁾.

Il miglioramento del compenso glicemico può essere ottenuto tramite interventi strutturati sull'attività fisica, i grado di favorire riduzioni non trascurabili dei valori di HbA1c. Studi recenti suggeriscono inoltre che l'esercizio fisico regolare sia in grado di determinare un miglioramento del compenso glicemico, riducendo l'infiammazione sistemica e migliorando la sensibilità all'insulina, e inoltre mostra effetti positivi sulla microcircolazione retinica; la riduzione del tempo di sedentarietà e il ricorso a maggior attività fisica sono stati

collegati a un ritardo nell'insorgenza e progressione della RD e alle forme meno gravi di tale condizione⁽³⁷⁾.

Anche la qualità del sonno può influenzarne il compenso: è stato osservato che sia la scarsa qualità del sonno sia le condizioni in cui vi è un incrementato rischio di apnea ostruttiva sono associate statisticamente allo scarso controllo glicemico e ciò impatta anche sulle complicanze del DM: un tempo di sonno inferiore alle 6 ore è associato a un maggior tasso di DM associato alla RD⁽³⁸⁾.

Risulta pertanto importante promuovere una corretta igiene del sonno per migliorarne la quantità e la qualità al fine di mantenere la glicemia nei range normalità e ridurre il rischio di complicanze.

Terapia farmacologica

Il perseguimento di un ottimale compenso glicemico non può comunque prescindere dalla terapia farmacologica, la quale può essere rappresentata dalla terapia insulinica, e non insulinica, a sua volta suddivisa in varie classi farmacologiche: le biguanidi, i tiazolidinedioni (TZD), gli inibitori dell'alfa glicosidasi, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e i farmaci incretino-mimetici, suddivisi a loro volta in inibitori della DiPeptidil-Peptidasi-4 (DPP4i), agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1-RA) e i duplici agonista del Gastric Inhibitory Peptide (GIP) e del GLP1. Le sulfaniluree e le glinidi, farmaci secretagoghi largamente utilizzati fino a qualche decennio fa, non sono più opzioni farmacologiche raccomandate dalle ultime linee guida italiane sulla terapia del DMT2⁽³⁹⁾.

Di seguito verranno riportate le principali classi farmacologiche oggi disponibili per il trattamento del DM con specifico riferimento a ciò che è noto sulla loro associazione con la RD.

Terapia insulinica

La gestione della terapia insulinica risulta spesso difficoltosa, in particolar modo nel soggetto affetto da DMT1 in cui frequentemente si presenta un elevato tasso di variabilità glicemica, dovuta al frequente susseguirsi di condizioni di iperglicemia e ipoglicemia⁽⁴⁰⁾, condizione associata,

come descritto precedentemente a un maggior tasso di RD⁽²⁰⁾.

Le ultime linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) riguardanti la terapia del soggetto affetto da DMT1 suggeriscono l'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a schemi con insuline premiscelate, raccomandando come insulina basale un analogo lento dell'insulina, rispetto a insulina umana Neutral Protamine Hagedorn (NPH) e come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina, in quanto consentono una maggiore stabilità del controllo glicemico, riducendo il rischio di ipoglicemia e della variabilità glicemica⁽⁴¹⁾; tali raccomandazioni sono state confermate anche nella gestione della terapia del DMT2⁽³⁹⁾.

Il passaggio da un'insulina a emivita intermedia, come l'insulina NPH, ad analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, non ha determinato un incrementato rischio di incidenza di RD in pazienti affetti da DMT2⁽⁴²⁾.

Diversi pazienti insulino-trattati ormai usufruiscono del sistema di infusione continua di insulina tramite microinfusore (CSII). Il passaggio da terapia multi-iniettiva (MDI) a CSII, soprattutto nei sistemi di ultima generazione Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL), garantisce un miglioramento del compenso glicemico, con miglioramenti statisticamente significativi nei valori di HbA1c e TIR⁽⁴³⁾. Un recente studio ha valutato in maniera specifica lo status della salute retinica in pazienti affetti da DMT1 confrontando CSII vs MDI: oltre alla conferma del miglioramento del controllo metabolico (HbA1c 7.1% rispetto a 7.5%), i pazienti in CSII presentavano anche una maggiore densità vascolare parafoveale, elemento deponente per una migliore salute retinica in quanto la ridotta densità è una delle manifestazioni precliniche nel paziente con DM senza ancora evidenza di RD⁽⁴⁴⁾.

Negli adolescenti, l'uso di CSII è associato a tassi più bassi di RD e anomalie dei nervi periferici, suggerendo un apparente beneficio di CSII rispetto a MDI, indipendente dal controllo glicemico espresso dal valore di HbA1c⁽⁴⁵⁾. CSII è stata associata a una ridotta progressione della RD rispetto a MDI e può essere protettiva contro la progressione della RD per soggetti con un elevato valore basale di HbA1c⁽⁴⁶⁾.

Tali dati non sono però stati confermati ad un recente studio che ha evidenziato come il trattamento con CSII non conferisca una differenza

significativa nel rischio a breve e lungo termine di peggioramento della RD rispetto al trattamento MDI⁽⁴⁷⁾, per cui sono pertanto necessari ulteriori studi e meta-analisi per chiarire meglio tale punto.

Metformina

La metformina determina un impatto favorevole sul compenso glicemico grazie alla soppressione della gluconeogenesi epatica; favorisce inoltre l'*uptake* del glucosio e l'incremento della sensibilità insulinica da parte dei tessuti periferici; questa molecola, appartenente alla classe delle biguanidi, risulta il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2⁽³⁹⁾. A livello molecolare, la metformina conferisce citoprotezione attraverso l'attivazione del *pathway* della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), coinvolta nella modulazione del metabolismo cellulare e nella protezione delle cellule dalla degradazione. Risulta pertanto protettivo nei confronti anche della RD, non solo in quanto in grado di consentire un miglioramento del compenso glico-metabolico, ma anche per i meccanismi molecolari sottostanti, attenuando la neo vascolarizzazione retinica, attraverso l'inibizione della traduzione della proteina VEGF-A⁽⁴⁸⁾.

Tiazolidinedioni

I TDZ sono agonisti nucleari del PPAR- γ , regolatori della trascrizione di geni implicati nel metabolismo glucidico, il cui effetto finale è un incremento dell'insulino-sensibilità. Ad oggi in Italia, l'unica molecola in commercio risulta il pioglitazone, terza scelta farmacologica nel trattamento del DMT2⁽³⁹⁾. Potenziali associazioni tra i TZD e le complicanze retiniche non sono state indagate in studi controllati randomizzati (RCT), per cui si possono soltanto avere delle indicazioni dall'analisi di studi retrospettivi, in sono stati descritti rischi inferiori di RD in pazienti in terapia con pioglitazone e tasso inferiore di progressione da RD non proliferativa a RD proliferativa in pazienti in terapia con rosiglitazone⁽⁴⁹⁾. Di contro è stata evidenziata un'associazione sfavorevole tra pazienti in terapia con TDZ e presenza di edema maculare diabetico⁽⁵⁰⁾.

Acarbosio

L'acarbosio è il principale farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'alfa glicosidasi, i quali determinano una riduzione dell'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale riducendo i picchi di iperglicemia post-prandiale. Ad oggi, non esiste un RCT di grandi dimensioni che abbia valutato effetti degli inibitori dell'alfa-glicosidasi nei confronti della RD⁽⁴⁹⁾. Un unico studio ha osservato come in 139 pazienti con DMT2 l'aggiunta dell'acarbosio non abbia determinato delle modifiche significative all'esame del fundus oculi, ma non esistono dati sul grado di RD e/o valutazione dell'acuità visiva⁽⁵¹⁾.

SGLT2i

SGLT-2 è una proteina transmembrana localizzata all'inizio del tubulo contorto prossimale renale, responsabile del riassorbimento di circa il 90% di glucosio filtrato.

Gli SGLT2i, o gliflozine, sono in grado di bloccare questo trasportatore determinando miglioramento del compenso glicemico oltre ad effetti cardio- e nefro-protettivi, tanto da essere indicati come trattamento di prima linea per i pazienti con DMT2 con malattia renale cronica o comorbidità cardiovascolari⁽³⁹⁾.

Fino ad ora, nessun RCT ha individuato un endpoint specifico riguardante la RD in pazienti in terapia con SGLT-2i, anche se parrebbe esserci un effetto favorevole nei confronti di questa complicanza nei pazienti in trattamento con questa classe farmacologica⁽⁴⁹⁾. Lo studio EMPA-REG OUTCOME, RCT multicentrico in doppio cieco, ha valutato, in pazienti in terapia con empagliflozin, un *endpoint* composito microvascolare che comprendeva anche elementi riguardanti la patologia retinica (fotocoagulazione retinica, emorragia vitreale e cecità correlata all'oculopatia diabetica), anche se principalmente indagava l'effetto del farmaco nei confronti della nefropatia diabetica⁽⁵²⁾. In tale studio risultava statisticamente significativo l'effetto protettivo del farmaco sulla nefropatia, mentre non risultava associazione con dati riguardanti la patologia retinica, anche se in un'analisi post-hoc è stata evidenziata una tendenza a un minor numero di eventi oculari⁽⁵³⁾.

SGLT2i sembrerebbero associati a un minor rischio di edema maculare diabetico rispetto a farmaci appartenenti alla classe GLP1-RA⁽⁵⁴⁾ e a un rischio mi-

nore di RD avanzata rispetto a DPP-4i, pioglitazone e sulfoniluree, suggerendo pertanto che gli SGLT2i potrebbero svolgere un ruolo, non solo nella riduzione del rischio di nefropatia diabetica, ma anche nel rallentare la progressione della RD⁽⁵⁵⁾. È bene comunque sottolineare che è stato segnalato un rischio maggiore di occlusione retinica centrale in pazienti in terapia con SGLT2i⁽⁵⁶⁾.

DPP4i

I DPP4i sono farmaci che determinando un aumento dell'attività degli ormoni incretinici GLP-1 e il GIP. I dati retrospettivi ad oggi disponibili non sono sufficienti per evidenziare una chiara associazione tra DPP-4i e patologia retinica; sono infatti presenti in letteratura diversi studi che mostrano tra loro risultati contrastanti⁽⁴⁹⁾.

Lo studio multicentrico in doppio cieco CARMELINA ha valutato le differenze tra linagliptin e placebo attraverso un endpoint microvascolare composito (componenti retiniche e renali) ed è stato evidenziato come gli eventi microvascolari fossero significativamente ridotti considerando l'endpoint composito, mentre considerando la sola componente oculare non è stato ottenuto un risultato statisticamente significativo⁽⁵⁷⁾.

Al contrario in una coorte con un numero maggiore di 40.000 pazienti provenienti da Taiwan e affetti da DMT2 e RD preesistente in terapia con DPP4i, è stata evidenziata correlazione con progressione della RD per rischio aumentato di emorragia vitreale ed edema maculare diabetico⁽⁵⁸⁾. Altri studi retrospettivi non hanno evidenziato invece differenze statisticamente significative tra DPP4i e altri farmaci anti-iperlicemizzanti orali nel rischio di insorgenza/progressione di RD⁽⁵⁹⁾.

GLP1-RA e GLP1/GIP-RA

I GLP1-RA sono analoghi recettoriali del GLP1 e determinano stimolazione della secrezione di insulina, inibizione della secrezione di glucagone, ritardato svuotamento gastrico favorendo riduzione dei valori glicemici e incrementato il senso di sazietà precoce. Escludendo la più recente tirzepatide, i GLP1-RA sono la classe di farmaci non insulinici in grado di determinare la maggior riduzione di HbA1c e di peso corporeo⁽⁶⁰⁾ e per i loro comprovati effetti di protezione cardiovascolare sono raccomandati

come farmaci di prima linea in pazienti con elevato rischio cardiovascolare⁽³⁹⁾. Ad oggi, tre RCT multicentrici in doppio cieco hanno incluso almeno un endpoint che valutava in maniera sistematica le complicanze retiniche correlate con l'uso di GLP-1RA [49]. Nel trial REWIND è stata effettuata una randomizzazione di 9901 pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare a dulaglutide settimanale o placebo e si è evidenziato come i pazienti trattati con dulaglutide avessero una maggiore incidenza di RD, anche se tale dato non risultava statisticamente significativo⁽⁶¹⁾. Lo studio LEADER ha invece valutato pazienti in terapia con liraglutide s.c. a somministrazione giornaliera in cui la presenza di RD è stata valutata all'interno di un endpoint composito microvascolare insieme alla nefropatia diabetica, e, sebbene più elevata, anche in questo caso l'incidenza di complicanze oculari non risultava statisticamente significativa⁽⁶²⁾. Tra i GLP1-RA, è semaglutide la molecola che mostra la capacità di ridurre maggiormente il valor di HbA1c. Nel trial SUSTAIN-6 sono stati reclutati pazienti in terapia con semaglutide s.c. settimanale e nel gruppo trattato con il farmaco si è stimato il 76% di rischio in più, rispetto al placebo, di sviluppare complicanze legate alla RD e il 91% in più di probabilità di ricorrere alla terapia di fotocoagulazione laser; l'emorragia vitreale, la terapia intravitreale e la cecità hanno registrato una tendenza più alta nel gruppo semaglutide, senza raggiungere la significatività statistica⁽⁶³⁾. L'evidenza di un maggior rischio di sviluppo di RD con tale farmaco può essere attribuito all'entità e alla rapidità della riduzione dell'HbA1c durante le prime 16 settimane di trattamento in pazienti con RD preesistente e scarso controllo glicemico al basale e che sono stati trattati contemporaneamente con insulina, determinando il quadro di EWDR⁽⁶⁴⁾.

Maggior incidenza di eventi retinici è stata segnalata anche con semaglutide orale, come dimostrato dal trial PIONEER-6⁽⁶⁵⁾. Una ricerca effettuata sui registri della FDA, in un periodo lungo 13 anni ha evidenziato una riduzione degli eventi retinici correlati all'utilizzo di questa classe farmacologica, e pertanto non risulterebbe esserci nella *real-world* particolare evidenza che i GLP-1 RA siano associati a eventi avversi indicativi di progressione della RD⁽⁶⁶⁾, dato confermato tra l'altro anche da un altro gruppo di ricerca⁽⁶⁷⁾. Un recente studio ha evidenziato anch'esso come l'uso di semaglutide non sia associato ad un aumento del rischio di progressione della RD, perdita della vista o aumento del nu-

mero di iniezioni intravitreali in un arco temporale di 3 anni⁽⁶⁸⁾.

È importante sottolineare che nel SUSTAIN-6, non vi è stato alcun aumento del rischio di RD con semaglutide rispetto al placebo in pazienti senza preesistente RD e in maniera indipendente dal trattamento insulinico; inoltre non è stato riportato un incremento dell'incidenza di RD nel SUSTAIN da 1 a 5⁽⁶⁴⁾.

Anche una recente meta-analisi ha confermato che semaglutide non sia associata ad un aumento del rischio di RD; tuttavia, è comunque necessaria cautela nell'utilizzo di tale farmaco in pazienti con diabete di lunga durata di malattia e diabete non ben controllato per rischio di sviluppare RD, per cui deve essere indicato un precoce monitoraggio del fundus oculare⁽⁶⁹⁾.

Tirzepatide è un farmaco, di recentissima introduzione in commercio in Italia, approvato per l'obesità e il DMT2 con azione di duplice agonismo su GIP e GLP-1. Diverse meta-analisi pubblicate di recente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della tirzepatide nel trattamento nel DMT2; tuttavia, nessuno ha valutato la sicurezza di questo farmaco nei confronti della RD. Da un'analisi aggregata degli RCT effettuata per valutare il rischio di RD nel paziente in terapia con tirzepatide, sembrerebbe che il suo utilizzo non sia associato ad un aumentato rischio di tale complicanza⁽⁷⁰⁾.

Conclusioni

Il diabetologo riveste un ruolo importante nella gestione della RD in quanto, oltre a dettare tempi e modalità dello screening, è in grado, attraverso le sue scelte terapeutiche, di indirizzare verso un compenso glicemico ottimale a ridurre l'insorgenza e l'evoluzione.

Non sono numerosi gli studi effettuati sui nuovi farmaci anti-iperglicemici che abbiano individuato come outcome specifico la microangiopatia retinica, la quale spesso è stata indagata all'interno di endpoint compositi, insieme alla patologia renale e cardiovascolare. Di queste ultime oggi si hanno numerosi dati e maggiori certezze, tanto che la terapia farmacologica viene spesso indirizzata, seguendo le ultime linee guida della terapia del DMT2, in considerazione della protezione renale cardiovascolare, in particolare con l'utilizzo di GLP-1-RA ed SGLT2i, che hanno mostrato effetti protettivi in tal senso.

Gli algoritmi terapeutici non presentano invece particolari riferimenti all'utilizzo specifico di farmaci che possano essere protettivi nei confronti della RD; risulta essere prioritario il mantenimento, fin dalle prime fasi della malattia, di un buon compenso glicemico, perseguendo la riduzione dei valori di HbA1c, l'incremento del TIR, la riduzione del tempo di iperglicemia, di ipoglicemia e del tasso di variabilità glicemica.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le principali considerazioni possono essere effettuate estrapolando alcuni dati dalla letteratura: per alcune classi sembra esserci un effetto complessivamente protettivo nei confronti della RD, come per metformina e SGLT2i, seppur questi ultimi siano associati a un maggior rischio di occlusione retinica centrale. Una possibile correlazione negativa è stata individuata tra TDZ ed edema maculare diabetico e casi di peggioramento del quadro retinico sono stati segnalati in pazienti in cui è stata impostata una terapia con GLP1-RA, soprattutto semaglutide, in particolare in caso di DM di lunga durata e non ben controllato in associazione a terapia insulinica, conseguente al fenomeno dell'EWDR; recenti studi non hanno invece confermato tale tendenza in pazienti in terapia con GLP1-RA che non presentavano tali caratteristiche. Per altre classi, come DPP4i e acarbosio i dati in letteratura risultano per lo più contrastanti e pertanto inconcludenti.

È auspicabile che in futuro vengano condotti ulteriori RCT e metanalisi che presentino outcome specifici oculari, con l'obiettivo di incrementare le conoscenze sull'effetto che i nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti hanno nei confronti della RD diabetica e di conseguenza avere linee di indirizzo per un utilizzo di tali farmaci in considerazione, non solo della protezione renale e cardiologica, ma anche retinica.

Bibliografia

1. Andrés-Blasco I et al. Oxidative Stress, Inflammatory, Angiogenic, and Apoptotic molecules in Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Patients, *Int. J. Mol. Sci*, 24, no. 9 doi: 10.3390/ijms24098227, 2023.
2. Ipp E and Kumar M. A Clinical Conundrum: Intensifying Glycemic Control in the Presence of Advanced Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care*, 44:2192-2193 doi: 10.2337/dci21-0029, 2021.
3. Beck RW et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials, *Diabetes Care*, 42:400-405 doi: 10.2337/dc18-1444, 2019.

4. Guo C et al. "HIF-1 α accumulation in response to transient hypoglycemia may worsen diabetic eye disease, *Cell Rep.* 42:111976 doi: 10.1016/j.celrep.2022.111976, 2023.
5. Wong TY et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings, *Ophthalmology*, 125:1608–1622, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007, 2018.
6. Tarasewicz D, Conell C, Gilliam LK, and Melles RB. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression, *Acta Diabetol.* 60:363–369 doi: 10.1007/s00592-022-02007-6, 2023.
7. Massin P et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study, *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960), 129:188–195 doi: 10.1001/archophthalmol.2010.353, 2011.
8. Wu X et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies, *Signal Transduct. Target. Ther.*, 8:220 doi: 10.1038/s41392-023-01439-y, 2023.
9. Perais J et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy, *Cochrane database Syst. Rev.*, 2:CD013775 doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2, 2023.
10. Yau JWY et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy, *Diabetes Care*, 35:556–564 doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
11. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial, *Diabetes*, 44:968-983, 1995.
12. Li D, Galenchik-Chan A, Chernoff D, Fazio N, Zhao H, Chaudhary K. Impact of Glycemic Control and Hypoglycemia on Diabetic Retinopathy, 2024.
13. Lim SW, van Wijngaarden P, Harper CA, Al-Qureshi SH. Early worsening of diabetic retinopathy due to intensive glycaemic control, *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 47:265–273 doi: 10.1111/ceo.13393, 2019.
14. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review, *Diabetes. Obes. Metab.*, 21:454–466 doi: 10.1111/dom.13538, 2019.
15. Akil H, Burgess J, Nevitt S, Harding SP, Alam U, Burgess P. Early Worsening of Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes After Rapid Improvement in Glycaemic Control: A Systematic Review, *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. diabetes Relat. Disord.*, 13:1–23, Jan doi: 10.1007/s13300-021-01190-z, 2022.
16. Chew EY et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study, *Diabetes Care*, 18:631–637 doi: 10.2337/diacare.18.5.631, 1995.
17. Ghanchi F. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary, *Eye (Lond)*, 27:285–287, doi: 10.1038/eye.2012.287, 2013.
18. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial, *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960), 116:874–886 doi: 10.1001/archophth.116.7.874, 1998.
19. Czupryniak L et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations, *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. diabetes Relat. Disord.*, 13:811–821 doi: 10.1007/s13300-022-01229-9, 2022.
20. Wang Y et al. Association between glycaemia risk index (GRI) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A cohort study, *Diabetes. Obes. Metab.* 25:2457–2463 doi: 10.1111/dom.15068, 2023.
21. Tecce N, Cennamo G, Rinaldi M, Costagliola C, Colao A. Exploring the Impact of Glycemic Control on Diabetic Retinopathy: Emerging Models and Prognostic Implications, *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 3 doi: 10.3390/jcm13030831, 2024.
22. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy, *Rev. Diabet. Stud.* 12:159–195 doi: 10.1900/RDS.2015.12.159, 2015.
23. Ceriello A. Legacy effects in the real world; new evidences, *J. AMD*, vol. 22, no. 1–2, doi: 10.36171/jamd19.22.1-2.09, 2019.
24. Nathan DM et al. 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.*, 329:977–986 doi: 10.1056/NEJM199309303291401, 1993.
25. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* (London, England), 352:837–853, 1998.
26. Dong H et al. Metabolic memory: mechanisms and diseases, *Signal Transduct. Target. Ther.* 9:38 doi: 10.1038/s41392-024-01755-x, 2024.
27. Chen Z, Natarajan R. Epigenetic modifications in metabolic memory: What are the memories, and can we erase them? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 323:C570–C582 doi: 10.1152/ajpcell.00201.2022, 2022.
28. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control, *Diabetes*, 36:808–812 doi: 10.2337/diab.36.7.808, 1987.
29. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease, *Cardiovasc. Diabetol.* 12:156 doi: 10.1186/1475-2840-12-156, 2013.
30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 359:1565–1576 doi: 10.1056/NEJMoa0806359, 2008.
31. 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.* 359:1577–1589 doi: 10.1056/NEJMoa0806470, 2008.
32. Testa R, Bonfigli AR, Praticchizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The 'Metabolic Memory' Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications, *Nutrients*, 9:5 doi: 10.3390/nu9050437, 2017.
33. Azad N et al. Eye Outcomes in Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT) After 17 Years, *Diabetes Care*, 44:2397–2402 doi: 10.2337/dc20-2882, 2021.
34. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature, *Nutrients*, vol. 14, no. 6 doi: 10.3390/nu14061252, 2022.
35. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy, *Int. J. Mol. Sci.* vol. 24, no. 13 doi: 10.3390/ijms241311145, 2023.

36. Yang C, Yu Y, An J. Effect of High-Sucrose Diet on the Occurrence and Progression of Diabetic Retinopathy and Dietary Modification Strategies, *Nutrients*, vol. 16, no. 9 doi: 10.3390/nu16091393, 2024.
37. Yan X, Han X, Wu C, Shang X, Zhang L, He M. Effect of physical activity on reducing the risk of diabetic retinopathy progression: 10-year prospective findings from the 45 and Up Study, *PLoS One*, 16:e0239214 doi: 10.1371/journal.pone.0239214, 2021.
38. Shibabaw YY, Dejenie TA, Tesfa KH. Glycemic control and its association with sleep quality and duration among type 2 diabetic patients, *Metab. open*, 18:100246 doi: 10.1016/j.metop.2023.100246, 2023.
39. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2, Iss, 2022.
40. Wilmut EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care, *Diabetes. Obes. Metab.* 21:2599–2608 doi: 10.1111/dom.13842, 2019.
41. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 1, Iss, 2023.
42. Larose S, Filliter C, Platt RW, Yu OHY, Filion KB. Long-acting insulin analogues and the risk of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study, *Diabetes. Obes. Metab.* 25:2279–2289 doi: 10.1111/dom.15106, 2023.
43. Petrovski G. Glycemic outcomes of Advanced Hybrid Closed Loop system in children and adolescents with Type 1 Diabetes, previously treated with Multiple Daily Injections (MiniMed 780G system in T1D individuals, previously treated with MDI), *BMC Endocr. Disord.* 22:80 doi: 10.1186/s12902-022-00996-7, 2022.
44. de Oliveira Loureiro T et al. The effect of insulin pump therapy in retinal vasculature in type 1 diabetic patients, *Eur. J. Ophthalmol.* 31:3142–3148 doi: 10.1177/1120672121990576, 2021.
45. Zabeen B et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality, *PLoS One*, 11:e0153033 doi:10.1371/journal.pone.0153033, 2016.
46. Reid LJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy is associated with reduced retinopathy progression compared with multiple daily injections of insulin, *Diabetologia*, 64:1725–1736 doi: 10.1007/s00125-021-05456-w, 2021.
47. Thykjær AS et al. Association of continuous subcutaneous insulin therapy and diabetic retinopathy in type 1 diabetes: A national cohort study, *J. Diabetes Complications*, 38:108830 doi:10.1016/j.jdiacomp.2024.108830, 2024.
48. Zhang Y, Chen F, Wang L. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through microRNA-497a-5p, *Am. J. Transl. Res.* 9:5558–5566, 2017.
49. Ntentakis DP et al. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* = *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* 262:717–752 doi: 10.1007/s00417-023-06236-5, 2024.
50. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes, *Arch. Intern. Med.* 172:1005–1011 doi: 10.1001/archinternmed.2012.1938, 2012.
51. Segal P, Eliahou HE, Petzinna D, Neuser D, Brückner A, Spengler M. Long-term efficacy and tolerability of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus, *Clin. Drug Investig.* 25:589–595 doi: 10.2165/00044011-200525090-00004, 2005.
52. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes, *Engl. N. Med. J.*, 375:323–334 doi: 10.1056/NEJMoa1515920, 2016.
53. Inzucchi SE et al. Retinopathy Outcomes With Empagliflozin Versus Placebo in the EMPA-REG OUTCOME Trial, *Diabetes care*, 42:e53–e55 doi: 10.2337/dc18-1355, 2019.
54. Su YC et al. Risk of diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes patients: A multi-institutional cohort study in Taiwan, *Diabetes. Obes. Metab.* 23:2067–2076 doi: 10.1111/dom.14445, 2021.
55. Yen FS, Wei JC-C, Yu TS, Hung YT, Hsu CC, Hwu CM. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes, *JAMA Netw. open*, 6:e2348431 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48431, 2023.
56. Lee MK et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinal Vein Occlusion Among Patients With Type 2 Diabetes: A Propensity Score-Matched Cohort Study, *Diabetes Care* doi: 10.2337/dc20-3133, 2021.
57. Rosenstock J et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 321:69–79 doi: 10.1001/jama.2018.18269, 2019.
58. Kang EYC et al. Association between Add-On Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy and Diabetic Retinopathy Progression, *J. Clin. Med.* vol. 10, no. 13 doi: 10.3390/jcm10132871, 2021.
59. Chung YR, Ha KH, Kim HC, Park SJ, Lee K, and Kim DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors versus Other Antidiabetic Drugs Added to Metformin Monotherapy in Diabetic Retinopathy Progression: A Real World-Based Cohort Study, *Diabetes Metab. J.* 43:640–648 doi: 10.4093/dmj.2018.0137, 2019.
60. Tsapas A et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *Ann. Intern. Med.* 173:278–286 doi: 10.7326/M20-0864, 2020.
61. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Lancet (London, England)*, 394:121–130 doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3, 2019.
62. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 375:311–322 doi: 10.1056/NEJMoa1603827, 2016.
63. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 375:1834–1844, Nov doi: 10.1056/NEJMoa1607141, 2016.
64. Vilsbøll T et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, *Diabetes. Obes. Metab.* 20:889–897 doi: 10.1111/dom.13172, 2018.
65. Husain M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 381:841–851 doi: 10.1056/NEJMoa1901118, 2019.
66. Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System,

- BMJ open diabetes Res. care, 6:e000475 doi: 10.1136/bmj-drc-2017-000475, 2018.
67. Wang T, Lu W, Tang H, Buse JB, Stürmer T, Gower EW. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System, *Diabetes care*, 42:e21–e23 doi: 10.2337/dc18-1893, 2019.
68. Stevens H, de la Paz M, Cooper B, Bhattacharya R. Long-term use of semaglutide and risk of diabetic retinopathy progression, *Endocr. Metab. Sci.* 15:100168 doi: 10.1016/j.endmts.2024.100168, 2024.
69. 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, *Clinical drug investigation*, 42:17–28 doi: 10.1007/s40261-021-01110-w, 2022.
70. Popovic DS, Patoulias D, Karakasis P, Koufakis T, Papanas N. Effect of tirzepatide on the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes, *Diabetes, obesity & metabolism*, 26:2497–2500 doi: 10.1111/dom.15535, 2024.