

УДК 617.7-002-06-071-085:577.161.2
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-2-3>

Тетяна КОМАРОВА

доктор філософії, асистент кафедри офтальмології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, bracos17@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7263-4067

Віта КОНАХ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри офтальмології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, docvita@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8760-0572

ВІТАМІН D: НОВИЙ ПОГЛЯД НА ЙОГО РОЛЬ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ПАТОЛОГІЯХ

Вітамін D, широко відомий завдяки своїй ролі в регуляції кальцію та метаболізмі кісток, імунотуляції, протизапальних, антиоксидантних та ангіогенних процесах, набуває все більшого значення в сучасній офтальмології. Дослідження останніх років свідчать про його вплив на широкий спектр очних захворювань, відкриваючи нові перспективи для профілактики та лікування.

Мета. Аналіз ролі вітаміну D в розвитку різних офтальмологічних захворювань, оцінка його потенційного терапевтичного застосування.

Методи. База даних PubMed, охоплюючи статті з даного питання.

Результати. Вітамін D володіє протизапальними властивостями, які можуть полегшувати симптоми синдрому сухого ока. Дослідження вказують на зв'язок між низькими рівнями вітаміну D та підвищеною частотою міопії, особливо у дітей та підлітків. У пацієнтів з кератоконусом спостерігаються знижені рівні вітаміну D. Вітамін D, впливаючи на колаген, може сприяти стабілізації захворювання. Пацієнти з цим аутоімунним захворюванням частіше мають дефіцит вітаміну D, який може погіршувати перебіг орбітопатії Грейвса. Вітамін D може мати профілактичні та терапевтичні ефекти при ретинобластомі, пригнічуючи ріст пухлинних клітин. Низькі рівні вітаміну D пов'язані з підвищеним ризиком вікової дегенерації макули (ВДМ). Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, вітамін D може уповільнити прогресування ВДМ. Зниження вмісту вітаміну D у людей з цукровим діабетом збільшує ризик розвитку діабетичної ретинопатії та може прискорювати її прогресування.

Висновки. Дефіцит вітаміну D є значущим фактором ризику для багатьох офтальмологічних захворювань. Підтримання оптимального рівня вітаміну D може мати профілактичні та терапевтичні ефекти, покращуючи стан пацієнтів із очною патологією. Подальші дослідження потрібні для встановлення клінічних рекомендацій щодо застосування вітаміну D в лікуванні цих захворювань.

Ключові слова. Вітамін D, синдром сухого ока, міопія, глаукома, катаракта, кератоконус, орбітопатія Грейвса, увеїт, ретинобластома, вікова дегенерація макули, діабетична ретинопатія, запалення.

Tetiana Komarova, Vita Konakh. VITAMIN D: A NEW PERSPECTIVE ON ITS ROLE IN OPHTHALMIC PATHOLOGIES

Vitamin D, widely known for its role in calcium regulation and bone metabolism, immunomodulation, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-angiogenic processes, is gaining increasing significance in modern ophthalmology. Recent studies suggest its impact on a wide range of eye diseases, opening new perspectives for prevention and treatment.

Objective. To analyze the role of vitamin D in the development of various ophthalmic diseases and evaluate its potential therapeutic applications.

Methods. PubMed database was used to cover articles on this topic.

Results. Vitamin D possesses anti-inflammatory properties that can alleviate symptoms of dry eye syndrome. Research indicates a link between low vitamin D levels and an increased incidence of myopia, especially in children and adolescents. Patients with keratoconus exhibit reduced levels of vitamin D. Vitamin D, by affecting collagen, may help stabilize the disease. Patients with this autoimmune disease more often have vitamin D deficiency, which can worsen the course of Graves' orbitopathy. Vitamin D may have preventive and therapeutic effects in retinoblastoma by inhibiting tumor cell growth. Low vitamin D levels are associated with an increased risk of age-related macular degeneration (AMD). Due to its antioxidant properties, vitamin D can slow the progression of AMD. Reduced vitamin D content in people with diabetes increases the risk of diabetic retinopathy and may accelerate its progression.

Conclusions. Vitamin D deficiency is a significant risk factor for many ophthalmic diseases. Maintaining optimal vitamin D levels may have preventive and therapeutic effects, improving the condition of patients with eye pathology. Further research is needed to establish clinical guidelines for the use of vitamin D in the treatment of these diseases.

Key words. Vitamin D, dry eye syndrome, myopia, glaucoma, cataract, keratoconus, Graves' orbitopathy, uveitis, retinoblastoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, inflammation.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Вітамін D традиційно асоціювався з кальцієвим та фосфатним обміном, але сучасні дослідження виявили його участь у багатьох біо-

логічних процесах, які виходять за межі регуляції кальцію та фосфору. Відкриття рецептора вітаміну D (VDR) і його здатності взаємодіяти з ДНК змінили наше розуміння ролі цього вітаміну [88]. Ак-

тивний метаболіт вітаміну D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, регулює транскрипцію генів через зв'язок з VDR, який гетеродимеризується з ретиноєвими X-рецепторами і взаємодіє з регуляторними ділянками в генах-мішенях [35]. Це відкриття привело до нових функцій вітаміну D, зокрема в імунній та серцево-судинній системах, процесах клітинного росту, ангиогенезу, диференціації кератиноцитів, а також інгібування проліферації клітин раку грудей, товстої кишки та простати [15, 62, 83, 97, 102, 117].

Дослідження показали, що вітамін D безпосередньо або опосередковано регулює до 5% геному людини, що свідчить про його широкий вплив на різні біологічні процеси [16]. Було виявлено, що VDR і фермент 1-гідроксилаза експресуються в різних тканинах, включаючи очі, де вітамін D діє локально, впливаючи на транскрипцію [16]. Це призводить до розширення спектра досліджуваних ефектів вітаміну D, включаючи його роль у різних патологічних станах, в тому числі очних захворюваннях.

Дослідження показали, що вітамін D та VDR виявлені у різних компонентах ока, зокрема в фібробластах склери, ендотеліальних клітинах рогівки, пігментних епітеліальних клітинах сітківки та непігментних епітеліальних клітинах циліарного тіла [111]. Експресія VDR та ферментів, необхідних для метаболізму вітаміну D, підтверджена імунофлуоресцентним фарбуванням і експресією мРНК, що свідчить про можливу паракринну та аутокринну регуляцію вітаміну D у цих тканинах [8]. Крім того, вітамін D було виявлено у слізній рідині, внутрішньоочній рідині та склоподібному тілі, що свідчить про його потенційну роль у підтримці здоров'я очей [63].

Питання недостатності та дефіциту вітаміну D у крові активно вивчаються фахівцями різних напрямів. За даними різних авторів, 50-80% населення світу має різний ступінь недостатності вітаміну D [96]. Визначення вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові є найбільш інформативним маркером забезпеченості організму цим вітаміном [90]. Однак питання оптимального рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові є суперечливим. Більшість класифікацій зазначають, що рівень $25(\text{OH})\text{D}$ нижче ніж 50 нмоль/л свідчить про дефіцит вітаміну D, а показники на рівні 50-75 нмоль/л – про його недостатність [90].

В Україні питання недостатності та дефіциту вітаміну D також займає провідне місце у роботах фахівців різних галузей. За даними дослідження В.В. Поворознюка зі співавторами, яке включало 1575 мешканців України у віці від 20 до 95 років, було встановлено, що у 4,6% населення був оптимальний рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові, у 13,6% – недостатність вітаміну D, а у 81,8% – дефіцит $25(\text{OH})\text{D}$ [91].

Відповідно до консенсусу українських експертів щодо діагностики, профілактики та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих (2023р.) рекомендовано підтримувати рівень вітаміну D у сироватці крові в межах 75-125 нмоль/л, з добовою дозою 800-2000 МО (залежно від маси тіла) [90].

Мета. Аналіз ролі вітаміну D в розвитку різних офтальмологічних захворювань, оцінка його потенційного терапевтичного застосування.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на основі ретроспективного аналізу літературних даних щодо оцінки ролі вітаміну D при офтальмологічних патологіях. Пошук літературних джерел здійснювався в базі даних PubMed з використанням наступного пошукового запиту: «вітамін D» у поєднанні з «очний», «очна хвороба», «глаукома», «міопія», «синдром сухого ока», «кератоконус», «катаракта», «вікова дегенерація макули», «діабетична ретинопатія», «ретинобластома», «орбітопатія Грейвса», «увеїт».

Включалися лише наукові статті, опубліковані англійською мовою протягом останніх 20-ти років. Дублікатні статті були виключені до початку збору бібліографічних даних. Систематизація даних здійснювалася у Microsoft Excel 2019 з обов'язковим збереженням афіліації даних до конкретної роботи.

Результати та їх обговорення. В результаті пошуку публікацій у відповідності до вищеписаних критеріїв у базі даних PubMed далось верифікувати 117 наукових робіт, результати аналізу яких наведені нижче в описовій формі.

Міопія

Розвиток міопії є мультифакторним процесом, де поєднання генетичних і зовнішніх чинників сприяє збільшенню передньо-задньої довжини ока або збільшенню заломлюючої сили рогівки.

При аналізі пацієнтів з дослідження Raine (включало 946 осіб, з них 221 мали міопію) було помічено, що у людей з низькими рівнями вітаміну D виявили значно вищу частоту міопії порівняно з тими, у кого рівні вітаміну D були нормальними ([95% CI] 1,71-4,05; $p < 0,001$) [108]. Дослідження, проведене серед 11669 пацієнтів віком від 12 до 50 років з бази даних National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) показало, що у тих, хто страждає на міопію (45,5% пацієнтів), рівні вітаміну D у крові були нижчими, ніж у здорових людей. При подвоєнні рівня вітаміну D у сироватці крові сферичний еквівалент збільшувався на 0,17 ($p=0,02$), що вказує на позитивний дозозалежний зв'язок між вітаміном D та міопією. Проте причини цього зв'язку ще не з'ясовані [107].

Нещодавнє дослідження серед дітей віком 5-15 років, які протягом року не відвідували школу у зв'язку з пандемією Covid-19, продемонструвало, що вітамін D був визначений як важливий фактор у

розвитку міопії: середній рівень вітаміну D у сироватці крові в групі з міопією становив $28,17 \pm 15,02$ нг/дл, тоді як у групі без міопії цей показник склав $45,36 \pm 17,56$ нг/дл ($p < 0,05$) [84].

За результатами крос-секційного рандомізованого популяційного дослідження, проведеного у 6 дослідницьких центрах European Eye Study, відомо, що підвищений вплив ультрафіолетового випромінювання (B вид) асоціювався зі зниженням рівня міопії, особливо підлітків та молодих людей [106].

У 2023 році у Китаї було опубліковано дослідження, проведене на мишах, в ході якого вивчали роль вітаміну D у розвитку міопії. Джіао та колеги з'ясували, що ін'єкції кальципотріолу (синтетичного аналогу найактивнішого метаболіту природного вітаміну D₃) потенційно активували сигнальний шлях через рецептори до вітаміну D у склері, підвищуючи рівень експресії $\alpha 1$ ланцюга колагену типу I у склері [42].

В той же час крос-секційне обсерваційне дослідження, проведене у Пакистані у 2019 році, серед дітей шкільного віку не виявило значного зв'язку між міопією та дефіцитом вітаміну D ($p = 0,115$), проте показало асоціації міопії зі старшим віком ($p = 0,005$), вищим зростом ($p = 0,001$), більшою вагою ($p = 0,001$) та вищим значенням індексу маси тіла ($p = 0,008$) [1].

Аналогічні результати було отримано у крос-секційному дослідженні на схожій вибірці (383 дитини віком від 6 до 14 років, які проживають у низинній або високогірній місцевості Китаю): Ксіаоман зі співавторами не виявили жодної статистично значущої різниці між середнім значенням сферичного еквіваленту рефракції та рівнем вітаміну D у сироватці крові серед учасників. Співвідношення міопії та неміопії також було подібним серед учасників із трьома різними рівнями (достатнім, дефіцитом і недостатністю) забезпеченості організму вітаміном D у сироватці в обох регіонах [61].

Наявні дані дають підстави припустити про існування зв'язку між рівнем вітаміну D та розвитком міопії. Однак, для остаточного підтвердження цього взаємозв'язку та визначення його механізмів необхідні подальші дослідження.

Глаукома

Глаукома являє собою групу оптичних невропатій, що призводять до загибелі гангліонарних клітин сітківки та втрати їхніх аксонів, що може призвести до незворотної сліпоти. На жаль, глаукома є однією з провідних причин втрати зору у світі. Хоча підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) вважається важливим фактором ризику розвитку глаукоми, він не завжди є обов'язковою умовою для її прогресування [71,103,112].

У Південній Кореї було проведено крос-секційні дослідження, які показали наявність зв'язку між дефіцитом вітаміну D та глаукомою [47,112].

Різні дослідження підтверджують зв'язок між низькими рівнями сироваткового вітаміну D і підвищеним внутрішньоочним тиском у певних груп населення [59]. Дослідження по типу випадок-контроль, проведені у Франції [31], Хорватії [105], Сполучених Штатах [13,27] та Туреччині [12], вказують на те, що у пацієнтів з глаукомою рівень забезпеченості організму вітаміном D у сироватці крові нижчий порівняно з контрольною групою.

Проте, проспективне дослідження випадок-контроль, проведене Діккі зі співавторами у Туреччині у 2019 році, не виявило статистично значущої різниці у рівнях вітаміну D між пацієнтами з глаукомою, псевдоексfolіативним синдромом та контрольною групою [26].

Нещодавнє дослідження, проведене у Сполучених Штатах у 2021 році серед 143 389 жінок постменопаузального віку, також не виявило значущого зв'язку між споживанням вітаміну D з їжею, у вигляді препаратів та його рівнями у сироватці крові і ризиком розвитку глаукоми [18].

Щодо безпосереднього впливу вітаміну D на прогресування глаукоми існують різні думки. За даними літератури науковцями з усього світу було виявлено зв'язок між рівнем вітаміну D і глаукомою (а саме – пацієнти з глаукомою мали нижчий рівень забезпеченості організму вітаміном D у порівнянні з контрольною групою) [12, 31, 47, 69, 105], в той же час зв'язок між вітаміном D та тяжкістю захворювання не був встановлений. Тому потрібні додаткові клінічні дослідження для визначення ролі вітаміну D у профілактиці та лікуванні глаукоми.

Офтальмогіпертензія є найбільшим відомим фактором ризику глаукоми, який вражає приблизно 70 мільйонів людей у всьому світі [53]. У дослідженні на тваринах (миші, криси та мавпи), лікування вітаміном D регулювало експресію генів, які контролюють ВОТ, призводячи до дозозалежного зниження ВОТ [53].

Однак у дослідженні норвезьких науковців не було виявлено зв'язку між рівнями забезпеченості організму вітаміном D та ВОТ, а також не спостерігалось значних змін у ВОТ після 6-місячного прийому вітаміну D (20 000 МО вітаміну D двічі на тиждень перорально) порівняно з групою плацебо [50].

Окрім впливу на підвищення ВОТ, вітамін D може впливати на оксидативний стрес завдяки своїм антиоксидантним та протизапальним властивостям.

Кальцитріол, активна форма вітаміну D, відіграє важливу роль у захисті клітин гангліонарного шару сітківки, підтримуючи функціонування сітківки, знижуючи рівень запальних цитокінів і підвищуючи експресію нейропротекторних факторів, що важливо при нейродегенерації в глаукомі [57].

Більшість наявних досліджень вказують на потенційний захисний ефект вітаміну D щодо глау-

коми, проте клінічні наслідки його використання як лікувального засобу ще не встановлені. Для підтвердження цих результатів необхідні масштабні рандомізовані контрольовані випробування, що враховують різні генетичні, середовищні та життєві фактори.

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія (ДР) є серйозним мікросудинним ускладненням цукрового діабету, що характеризується втратами периперитів, появою безклітинних капілярів та мікроаневризмів, а також порушенням гемато-ретинального бар'єру. Зайве утворення реактивних форм кисню та хронічне запалення розглядаються як ключові фактори, що сприяють розвитку ДР [33]. Вітамін D досліджується в контексті ДР через свою здатність інгібувати неоваскуляризацію.

Відповідно до результатів дослідження випадок-контроль, проведеного в Ірані, низький рівень холекальциферолу у сироватці крові збільшує ризик розвитку ДР у людей з цукровим діабетом 2 типу [114].

Групою науковців з Іспанії було виявлено, що недостатнє забезпечення організму вітаміном D також пов'язано із важкістю ДР, однак потрібні потужні проспективні обсерваційні дослідження для перевірки ролі вітаміну D у розвитку ДР та інших діабетичних мікросудинних ускладнень [5].

За даними метааналізу, яке включало 14 обсерваційних досліджень, відомо, що ген рецептора вітаміну D також бере участь у патогенезі ДР [116]. Інші дослідження пропонують різні захисні механізми вітаміну D для ДР, включаючи захист судинної системи [41], зменшення оксидативного стресу [94, 99], модулювання запальних і імунних реакцій [68,109,110], зменшення ефектів кінцевих продуктів глікації [81], зниження стресу ендоплазматичного ретикулуму [113], регуляцію апоптозу ендотеліальних клітин [40], і регуляцію діабетичної лейкостази [101].

Водночас інші дослідження не виявили суттєвого зв'язку або значних відмінностей між пацієнтами з ДР та контрольною групою [3, 6, 14, 30].

Вплив вітаміну D на розвиток ДР – це складне та багатогранне питання, яке активно досліджується вченими. Спостереження вказують на можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D та збільшенням ризику розвитку ДР, деякі дослідження продемонстрували зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю ДР. Однак інші дослідження не виявили чіткої залежності. Це підкреслює необхідність подальших досліджень, які дозволять виявити причинно-наслідковий зв'язок між вітаміном D та ДР, а також визначити вплив додаткового прийому вітаміну D на ризик розвитку ДР.

Синдром сухого ока

Синдром сухого ока (ССО) є поширеним захворюванням, яке вражає приблизно 12% світового населення, з найменшою захворюваністю в Північній Америці (4,6%) і найвищою в Африці (47,9%) [85]. ССО може бути викликаний різними факторами, такими як гормональні зміни, екологічні умови та старіння, і проявляється запаленням очної поверхні, що може призвести до порушень зору, нестабільності сльозової плівки, дискомфорту та подразнення очей [85].

Хоча зростає кількість досліджень, що виявляють зв'язок між вітаміном D та ССО, результати залишаються суперечливими. Результати крос-секційних досліджень вказують на зворотний зв'язок між рівнями забезпеченості організму вітаміном D та показниками індексу захворювання очної поверхні (OSDI) або частотою ССО [2, 23, 24, 29, 45, 58, 73], тоді як інші дослідження не досягли значущих висновків [10, 39, 49].

Основний механізм дії вітаміну D на ССО може бути пов'язаний з його антиоксидантними, протизапальними та імунорегуляторними властивостями. Протизапальні властивості вітаміну D включають блокування активації Т-хелперів і цитотоксичних Т-клітин, а також зменшення виробництва прозапальних медіаторів (IL-1, IL-2, IL-6 (ключовий медіатор локалізованого запалення), IL-8, IL-12, С-реактивний білок, TNF- α), водночас сприяючи виробленню IL-10 [60, 93].

Результати нещодавно проведеного у Туреччині дослідження показали, що пацієнти з дефіцитом вітаміну D мали гірші показники часу розриву слізної плівки і тесту Ширмера II, а також вищі ступені цитологічних змін, що вказує на можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і синдромом сухого ока, зокрема метаплазією кон'юнктиви і втратою келихоподібних клітин [25].

За даними метааналізу, що включало 10 досліджень, проведених на 18 919 пацієнтах, виявлено, що недостатність вітаміну D пов'язана з більш вираженими суб'єктивними симптомами та зниженням продукції сліз у людей з ССО [65]. Додавання вітаміну D до стандартного лікування ССО покращує показники гемостазу очної поверхні, стабільність сльози та її осмолярність у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D [78].

Хоча механізми дії вітаміну D на ССО ще не повністю зрозумілі, дані з опублікованих досліджень свідчать про його потенційний захисний ефект, а обмежені клінічні випробування вказують на можливість покращення симптомів при додатковому прийомі вітаміну D, але для підтвердження цього ефекту потрібні подальші дослідження з плацебо-контролем.

Вікова дегенерація макули

Вікова дегенерація макули (ВДМ) є хронічним, прогресуючим захворюванням і однією з головних причин центральної сліпоти у осіб віком від 60 років і старше [9]. У патогенезі ВДМ важливу роль відіграють окислювальний стрес, запалення та ангіогенез, які спричиняють дисфункцію пігментного епітелію сітківки, мембрани Бруха та хоріокапілярів, що може призвести до серйозної втрати зору [56, 87].

Вітамін D має захисні властивості проти оксидативного стресу [100]. Вивчення варіантів гена CYP24A1, що метаболізує вітамін D, показало, що певні варіанти асоціюються зі зниженим ризиком ВДМ [77].

Дослідження по типу випадок-контроль вказують на те, що у пацієнтів з ВДМ зазвичай спостерігаються відносно низькі рівні сироваткового вітаміну D [34, 43, 44, 48, 70, 76].

Проспективні дослідження не показали стабільного взаємозв'язку між вітаміном D та ризиком розвитку ВДМ. У великому когортному дослідженні з понад 2000 учасниками високий рівень вітаміну D був асоційований зі зниженням ризику прогресування до пізньої стадії ВДМ на 40% [74]. Проте нещодавнє національне рандомізоване клінічне випробування VITAL за період спостереження понад 5 років не виявило суттєвого впливу вітаміну D на захворюваність або прогресування ВДМ [21].

Вітамін D може допомагати запобігти або уповільнити прогресування до пізніх стадій ВДМ, зокрема неоваскулярної форми [75]. Необхідні подальші дослідження, щоб уточнити захисну роль вітаміну D і його вплив на зниження втрати зору.

Загалом дослідження вказують на потенційний захисний ефект вітаміну D у розвитку ВДМ, але він може бути незначним або діяти тільки у певних популяціях. Потрібні подальші дослідження для встановлення клінічних рекомендацій щодо оптимальних рівнів вітаміну D₃ для профілактики або лікування ВДМ.

Увеїт

Увеїт, запалення судинної оболонки ока, викликається Т-клітинами, супроводжується порушенням імунної системи ока та призводить до запалення і руйнування тканин [79]. Оскільки вітамін D може знижувати запалення, впливати на Т-клітинні відповіді та регулювати імунну систему, важливо дослідити його роль у розвитку цієї патології.

В експериментальних моделях аутоімунного увеїту пероральне введення кальцитріолу зменшувало імунну відповідь, що запобігало та зворотно пригнічувало прогресування захворювання [98].

При проведенні досліджень ученими Гарвардської медичної школи було виявлено, що при мультиваріантному аналізі ймовірність розвитку увеїту

у пацієнтів з гіповітамінозом вітаміну D була в 1,92 рази вища, ніж у пацієнтів з нормальними рівнями вітаміну D [67].

Ретроспективне дослідження випадок-контроль, проведене у період з 2000 по 2016 рік, яке включало 558 випадків неінфекційного увеїту та 2790 контрольних пацієнтів, показало, що достатній рівень вітаміну D асоціювався з на 21% меншими шансами розвитку неінфекційного увеїту [95].

Нещодавнє проспективне дослідження в Австралії також підтвердило асоціацію рівнів вітаміну D із активними і неактивними неінфекційними формами увеїту, показуючи, що рівень вітаміну D пов'язаний з тяжкістю захворювання [19]. Результати дослідження вказують, на необхідність подальшого вивчення вітаміну D як можливого методу для запобігання рецидивам увеїту у групи ризику.

В цілому, існує зв'язок між рівнем вітаміну D і активністю увеїту, проте для оцінки потенціалу вітаміну D у лікуванні увеїту потрібні рандомізовані контрольовані дослідження.

Ретинобластома

Ретинобластома є другою за частотою злоякісною внутрішньоочною пухлиною після увеальної меланоми [37]. Вітамін D демонструє протипухлинну активність проти різних видів раку, впливаючи на диференціацію клітин, регуляцію апоптозу, антиангіогенез та зупинку клітинного циклу [92].

Два нещодавні дослідження в Мексиці виявили, що вплив сонячного світла в ранньому дитинстві може захищати від ретинобластоми і зменшувати ступінь поширення у дітей з двосторонньою ретинобластоми [72, 82].

Дослідження на тваринах показали, що аналоги вітаміну D можуть пригнічувати ріст ретинобластоми у мишей з атимічним імунodefіцитом шляхом підвищення апоптозу, що пов'язано з підвищенням рівня білків p53 та p21 [4]. Однак через дуже низьку частоту виникнення ретинобластоми клінічних досліджень щодо впливу вітаміну D на ретинобластоми було проведено небагато. Група науковців на чолі з Дамера з'ясували, що кальцитріол зупиняє проліферацію гладеньких м'язових клітин шляхом гальмування клітинного циклу без індукування апоптозу, ймовірно, через зниження гіперфосфорилляції білка ретинобластоми та фосфорилування Chk1, але точні механізми цього впливу ще не повністю зрозумілі [22].

Додавання вітаміну D до хіміотерапії ретинобластоми в комбінації з цисплатином може зменшити потребу в цисплатині, знижуючи короткострокову та довгострокову токсичність, зберігаючи при цьому ефективність антиракових властивостей [51]. Проте, через нестачу прямих доказів зв'язку вітаміну D з ретинобластою, потрібні додаткові дослідження для повного розуміння цього взаємо-

зв'язку, включаючи клінічні випробування та експерименти на тваринних моделях для оцінки впливу вітаміну D на зростання пухлин та їх лікування.

Орбітопатія Грейвса

Орбітопатія Грейвса (ендокринна орбітопатія, або аутоімунна офтальмопатія, або ендокринний екзофтальм) – це основний екстратиреоїдний прояв хвороби Грейвса (дифузного токсичного зобу). Вона проявляється у зміщенні повік, виступанні очей, ураженні м'яких тканин очей, спонтанному ретробульбарному болю та дискомфорті під час спроби дивитися вгору або вниз.

Люди з хворобою Грейвса мають тенденцію до менших рівнів вітаміну D порівняно з загальною популяцією [89]. Пацієнти з тиреотоксикозом, які мають захворювання очей, демонструють значно нижчі рівні вітаміну D у сироватці крові порівняно з тими, хто має лише хворобу Грейвса [36]. Згідно з нещодавніми дослідженнями відомо, що дефіцит вітаміну D може погіршувати початок або прогресування хвороби Грейвса, але його компенсація потенційно може зупинити цей процес [7].

Сучасні дослідження показують, що тиреотоксикоз має негативний вплив на здоров'я кісток, що відображається в зміні метаболізму кісткової тканини та рівня вітаміну D [46].

Дослідження, проведене італійськими вченими, не показало відмінностей у рівнях вітаміну D між пацієнтами з орбітопатією Грейвса і без неї, і не виявило значних зв'язків між рівнями сироваткового вітаміну D і проявами орбітопатії Грейвса, окрім зворотної кореляції з відкриттям повік [54].

Вітамін D може впливати на регуляцію імунної відповіді та зменшення запалення, що підкреслює необхідність подальших досліджень для оцінки його ролі у лікуванні пацієнтів з орбітопатією Грейвса.

Кератоконус

При кератоконусі рогівка стає тоншою й поступово виступає вперед, набуваючи конусоподібної форми.

Нещодавно проведене дослідження в Ірані виявило, що нижчі рівні вітаміну D у сироватці крові були виявлені в групі пацієнтів з кератоконусом порівняно з контрольною групою [115].

Високі рівні запальних медіаторів та імунних елементів виявлені в рогівці, сльозній рідині та крові у людей, що страждають на це кератоконус, тоді як рівні протизапальних агентів, таких як вітамін D та їх рецептори, були зменшені [28].

Науково доведено кореляцію між дефіцитом вітаміну D та вищими рівнями системних біомаркерів розпаду колагену (білку, який надає міцності та структури рогівці, та відіграє ключову роль у розвитку кератоконусу). Низький рівень 25(OH)D впливає не лише на появу кератоконусу, але й на

його прогресування. Це стосується як прогресивних, так і стабільних груп пацієнтів з кератоконусом [11,52].

Італійські вчені виявили, що у 60% пацієнтів (72% очей) спостерігалася стабілізація прогресування кератоконусу після 12 місяців прийому вітаміну D, що свідчить про можливість його використання як альтернативи хірургічному втручанню [55]. Відповідно до даних нещодавнього метааналізу відомо, що пацієнти з кератоконусом мають нижчі рівні вітаміну D в сироватці крові порівняно з контрольними особами, регулярний моніторинг його рівня та рівня мікроелементів може допомогти в прогнозуванні тяжкості захворювання [32].

Вітамін D може сприяти стабілізації стану при кератоконусі, що вказує на потребу в подальших дослідженнях для визначення його ефективності як частини лікування цього захворювання.

Катаракта

Протягом останніх 20 років завдяки новим хірургічним технологіям поширеність катаракти зменшилася, проте вона залишається основною причиною втрати зору в країнах з середнім і низьким рівнем доходу [66]. Катаракта виникає через втрату прозорості кришталика, де окислювальний стрес грає ключову роль [104]. Дефіцит вітаміну D часто спостерігається у пацієнтів з катарактою, і дослідження показали значну залежність між дефіцитом вітаміну D і розвитком катаракти, зокрема задньої субкапсулярної, а саме за рахунок утворення вакуоль через порушення обміну кальцію в клітинах епітелію кришталика [17, 64].

Крім того, виявлено, що концентрація вітаміну D у внутрішньоочній рідині у пацієнтів з діабетичними катарактами вища порівняно з тими, у кого є вікові катаракти, і не корелювала з рівнем вітаміну D у сироватці крові [20].

Дослідження також показали, що чоловіки з вищим рівнем забезпеченості організму вітаміном D мають менший ризик вікових катаракт [38]. Дані турецьких та південнокорейських досліджень свідчать про статистично значущу залежність між дефіцитом вітаміну D і початком ранніх вікових катаракт [38, 80, 86].

Загалом, докази про зв'язок між катарактою та вітаміном D є обмеженими і суперечливими, тому потрібні подальші обширні дослідження для розуміння цього зв'язку та оцінки ефективності вітаміну D у профілактиці катаракти.

Висновки. Хоча існує зростаюча кількість доказів, що підтримують можливий зв'язок між вітаміном D та очними захворюваннями, такими як сухе око, міопія, кератоконус, захворювання щитоподібної залози, ретинобластома, вікова дегенерація макули, діабетична ретинопатія, глаукома та катаракта, література в цій області залишається обме-

женою і іноді суперечливою. Очні тканини містять рецептори для вітаміну D та його регулюючі ферменти. Це підкреслює важливість вітаміну D для збереження здоров'я очей. Як і в разі будь-якого медичного втручання, застосування вітаміну D у лікуванні очних захворювань повинно бути індивідуалізовано з урахуванням загального стану пацієнта, рівня вітаміну D та відповіді на лікування. Для розкриття точних механізмів, що лежать в основі цих зв'язків, і визначення можливої користі вітаміну D у профілактиці або лікуванні очних захворювань потрібні добре спроектовані рандомізовані контрольовані дослідження. Доцільно проведення широкомасштабних популяційних досліджень для вивчення географічних варіацій рівнів вітаміну

D та їх зв'язку з поширеністю або важкістю очних захворювань, з урахуванням таких чинників, як сонячне випромінювання, харчові звички та спосіб життя. Також важливе дослідження потенційних синергетичних ефектів вітаміну D в поєднанні з іншими часто використовуваними методами лікування очних захворювань.

Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку. Незважаючи на добре встановлену роль вітаміну D у регуляції кальцієво-фосфатного обміну, зростає кількість доказів його позакісткових ефектів, що відкриває нові перспективи для досліджень та потенційних терапевтичних застосувань вітаміну D у лікуванні різних захворювань, включаючи патології органа зору.

Література:

1. Aaraj S, Kausar A, Khan SA. Vitamin D deficiency: A risk factor for myopia in children – a cross sectional study in a tertiary care centre. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(6):1075-1079. doi:10.47391/JPMA.2323
2. Aksoy Aydemir G, Aydemir E, Asik A. Changes in Tear Meniscus Analysis of Children Who Have Type 1 Diabetes Mellitus, With and Without Vitamin D Deficiency. *Cornea.* 2022;41(11):1412-1417. doi:10.1097/ICO.0000000000002908
3. Alam U, Amjad Y, Chan AW, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6156217. doi:10.1155/2016/6156217
4. Albert DM, Kumar A, Strugnell SA, et al. Effectiveness of vitamin D analogues in treating large tumors and during prolonged use in murine retinoblastoma models. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(9):1357-1362. doi:10.1001/archophth.122.9.1357
5. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015;2015:374178. doi:10.1155/2015/374178
6. Alele JD, Luttrell LM, Hollis BW, Luttrell DK, Hunt KJ; VADT Study Group. Relationship between vitamin D status and incidence of vascular events in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):502-507. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.024
7. Alhuzaim ON, Aljohani N. Effect of vitamin d3 on untreated graves' disease with vitamin d deficiency. *Clin Med Insights Case Rep.* 2014;7:83-85. Published 2014 Aug 13. doi:10.4137/CCRep.S13157
8. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of Vitamin D Production by Human Ocular Barrier Cells. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55(4):2140-2147. doi: 10.1167/iovs.13-13019.
9. Apte RS. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2021;385(6):539-547. doi:10.1056/NEJMc2102061
10. Arman A, Petriçli İS, Kara C, Köksal Z, Güçel F. The relationship between serum vitamin d levels and dry eye syndrome in postmenopausal women. *Ann Clin Anal Med* 2020;11(2):91-94. doi:10.4328/ACAM.6157
11. Aslan MG, Fındık H, Okutucu M, et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D, Vitamin B12, and Folic Acid Levels in Progressive and Nonprogressive Keratoconus. *Cornea.* 2021;40(3):334-341. doi:10.1097/ICO.0000000000002475
12. Atalay K, Savur FG, Kirgiz A, Kaldırım HE, Zengi O. Serum levels of thyroid hormone, vitamin D, vitamin B12, folic acid, C-reactive protein, and hemoglobin in Pseudoexfoliation and primary open angle Glaucoma. *J Fr Ophtalmol.* 2019;42(7):730-738. doi:10.1016/j.jfo.2019.01.002
13. Ayyagari R, Chen YI, Zangwill LM, et al. Association of severity of primary open-angle glaucoma with serum vitamin D levels in patients of African descent. *Mol Vis.* 2019;25:438-445. Published 2019 Aug 9.
14. Balbaba M, Ulaş F, Erdağ M, Yıldırım H, Çeliker Ü, Aydın S. Evaluation of aqueous humor and serum cortistatin levels in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(2):638-642. doi:10.1177/1120672119894847
15. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):80-89. doi:10.1016/j.mce.2011.05.017
16. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
17. Brown CJ, Akaichi F. Vitamin D deficiency and posterior subcapsular cataract. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1093-1098. Published 2015 Jun 16. doi:10.2147/OPHT.S84790
18. Carbone LD, Johnson K, Larson JC, et al. Association of vitamin D with incident glaucoma: findings from the Women's Health Initiative [published correction appears in *J Investig Med.* 2021 Dec;69(8):1487. doi: 10.1136/jim-2020-001645corr1]. *J Investig Med.* Published online January 11, 2021. doi:10.1136/jim-2020-001645
19. Chiu ZK, Lim LL, Rogers SL, Hall AJ. Patterns of Vitamin D Levels and Exposures in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients. *Ophthalmology.* 2020;127(2):230-237. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.030
20. Cho MC, Kim RB, Ahn JY, Yoo WS, Kim SJ. Aqueous humor and serum 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with cataracts. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):6. Published 2020 Jan 6. doi:10.1186/s12886-019-1293-9
21. Christen WG, Cook NR, Manson JE, et al. Effect of Vitamin D and ω -3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(12):1280-1289. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.4409

22. Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol.* 2009;158(6):1429–1441. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00428.x
23. Demirci G, Karaman Erdur S, Ozsutcu M, et al. Dry Eye Assessment in Patients With Vitamin D Deficiency. *Eye Contact Lens.* 2018;44 Suppl 1:S62–S65. doi:10.1097/ICL.0000000000000325
24. Dikci S, Akatlı AN, Yıldırım T. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in cases with vitamin D deficiency. *Int Ophthalmol.* 2020;40(7):1687–1694. doi:10.1007/s10792-020-01336-1
25. Dikci S, Akatlı AN, Yıldırım T. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in cases with vitamin D deficiency. *Int Ophthalmol.* 2020;40(7):1687–1694. doi:10.1007/s10792-020-01336-1
26. Dikci S, Öztürk E, Fırat PG, Yılmaz T, Taşkan MÇ, Yoloğlu S. The Association of Serum Vitamin D Levels with Pseudoexfoliation Glaucoma/Syndrome [published correction appears in *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(5):715. doi: 10.2174/187153031905190701170237]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(2):166–170. doi:10.2174/1871530319666181128105911
27. Ekiz T, Helvacı S. Bone Mineral Density and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients With Ocular Pseudoexfoliation Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Densitom.* 2016;19(4):419–422. doi:10.1016/j.jocd.2016.03.011
28. Erdinest N, Wajnsztajn D, London N, Solomon A. Ocular surface inflammation and ectatic corneal disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(5):430–437. doi:10.1097/ACI.0000000000000935
29. Fukuoka S, Arita R, Mizoguchi T, et al. Relation of Dietary Fatty Acids and Vitamin D to the Prevalence of Meibomian Gland Dysfunction in Japanese Adults: The Hirado-Takushima Study. *J Clin Med.* 2021;10(2):350. Published 2021 Jan 18. doi:10.3390/jcm10020350
30. Girard E, Nacher M, Bukasa-Kakamba J, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Diabetes in French Guiana: Epidemiology and Relation with Microvascular and Macrovascular Complications. *Nutrients.* 2021;13(12):4302. Published 2021 Nov 28. doi:10.3390/nu13124302
31. Goncalves A, Milea D, Gohier P, et al. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas.* 2015;81(4):470–474. doi:10.1016/j.maturitas.2015.05.008
32. Gupta PC, Pathak M, Thakur B, Fogla R, Agarwal A, Ram J. Association of keratoconus with serum levels of 25-hydroxyvitamin D and antioxidant trace elements: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(8):2818–2824. doi:10.4103/ijoo.IJO_3216_21
33. Gverović Antunica A, Znaor L, Ivanković M, Puzović V, Marković I, Kaštelan S. Vitamin D and Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12014. Published 2023 Jul 27. doi:10.3390/ijms241512014
34. Hashemi R, Bandarian M, Abedi-Taleb E, et al. The association between blood vitamins D and E with age-related macular degeneration: A pilot study. *Interv Med Appl Sci.* 2018;10(3):127–132. doi:10.1556/1646.10.2018.22
35. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):543–559. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010
36. Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(1):17–20. doi:10.1097/IOP.0000000000001437
37. Ishaq H, Patel BC. Retinoblastoma. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
38. Jee D, Kim EC. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and age-related cataracts. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(8):1705–1715. doi:10.1016/j.jcrs.2014.12.052
39. Jeon DH, Yeom H, Yang J, Song JS, Lee HK, Kim HC. Are Serum Vitamin D Levels Associated With Dry Eye Disease? Results From the Study Group for Environmental Eye Disease. *J Prev Med Public Health.* 2017;50(6):369–376. doi:10.3961/jpmph.17.089
40. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 treatment regulates apoptosis, antioxidant defense system, and DNA integrity in the epididymal sperm of an aged rat model. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(12):1951–1962. doi:10.1002/mrd.23280
41. Jha P, Dolan LM, Khoury PR, Urbina EM, Kimball TR, Shah AS. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1551–1557. doi:10.2337/dc15-0111
42. Jiao S, Reinach PS, Huang C, et al. Calcipotriol Attenuates Form Deprivation Myopia Through a Signaling Pathway Parallel to TGF- β 2-Induced Increases in Collagen Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(2):2. doi:10.1167/iovs.64.2.2
43. Kabataş N, Doğan AŞ, Yılmaz M, et al. Association between age-related macular degeneration and 25(OH) vitamin D levels in the Turkish population. *Arq Bras Oftalmol.* 2022;85(1):7–12. doi:10.5935/0004-2749.20220002
44. Kan E, Kan EK, Yücel ÖE. The Possible Link Between Vitamin D Levels and Exudative Age-related Macular Degeneration. *Oman Med J.* 2020;35(1):e83. Published 2020 Jan 5. doi:10.5001/omj.2020.01
45. Khamar P, Nair AP, Shetty R, et al. Dysregulated Tear Fluid Nociception-Associated Factors, Corneal Dendritic Cell Density, and Vitamin D Levels in Evaporative Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(7):2532–2542. doi:10.1167/iovs.19-26914
46. Khamisi S, Lundqvist M, Rasmusson AJ, Engström BE, Karlsson FA, Ljunggren Ö. Vitamin D and bone metabolism in Graves' disease: a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(2):425–433. doi:10.1007/s40618-022-01927-y
47. Kim HT, Kim JM, Kim JH, et al. The Relationship between Vitamin D and Glaucoma: A Kangbuk Samsung Health Study. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(6):426–433. doi:10.3341/kjo.2016.30.6.426
48. Kim KL, Park SP. Association between serum vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in Koreans: Clinical case-control pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(33):e11908. doi:10.1097/MD.00000000000011908
49. Kim MJ, Hwang HR, Kim YJ, et al. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Dry Eye in Korean Adults: A Study Based on Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2011. *Korean J Fam Med.* 2017;38(2):81–85. doi:10.4082/kjfm.2017.38.2.81

50. Krefting EA, Jorde R, Christoffersen T, Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure--results from a case-control and an intervention study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(4):345-349. doi:10.1111/aos.12125
51. Kulkarni AD, van Ginkel PR, Darjatmoko SR, Lindstrom MJ, Albert DM. Use of combination therapy with cisplatin and calcitriol in the treatment of Y-79 human retinoblastoma xenograft model. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1105-1108. doi:10.1136/bjo.2008.152843
52. Kundu G, Shetty N, Shetty R, et al. Artificial intelligence-based stratification of demographic, ocular surface high-risk factors in progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(5):1882-1888. doi:10.4103/IJO.IJO_2651_22
53. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, Hennes-Beann EA, Kaufman PL, DeLuca HF. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys.* 2012;518(1):53-60. doi:10.1016/j.abb.2011.10.022
54. Lanzolla G, Di Matteo L, Comi S, et al. Absence of a relationship between vitamin D and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(8):1717-1721. doi:10.1007/s40618-023-02017-3
55. Lasagni Vitar RM, Fonteyne P, Knutsson KA, et al. Vitamin D Supplementation Impacts Systemic Biomarkers of Collagen Degradation and Copper Metabolism in Patients With Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(12):16. doi:10.1167/tvst.11.12.16
56. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G, et al. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients.* 2017;9(10):1120. Published 2017 Oct 13. doi:10.3390/nu9101120
57. Lazzara F, Amato R, Platania CBM, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 protects retinal ganglion cells in glaucomatous mice. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):206. Published 2021 Sep 16. doi:10.1186/s12974-021-02263-3
58. Lee JH, Kim SJ, Byun YS, Lee J, Park SH, Chung SH. The Association of Serum Vitamin D Level With the Severity of Dry Eye Parameters in Primary Sjögren Syndrome. *Cornea.* 2020;39(6):702-705. doi:10.1097/ICO.0000000000002234
59. Lee JH, Kwon YJ, Lee HS, Han JH, Joung B, Kim SJ. Inverse Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Elevated Intraocular Pressure. *Nutrients.* 2023;15(2):423. Published 2023 Jan 13. doi:10.3390/nu15020423
60. Lee V, Rekh E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2382-2389. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002
61. Li X, Lin H, Jiang L, Chen X, Chen J, Lu F. Low Serum Vitamin D Is Not Correlated With Myopia in Chinese Children and Adolescents. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:809787. Published 2022 Feb 4. doi:10.3389/fmed.2022.809787
62. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):327-331. doi:10.1002/jcb.10343
63. Lin Y, Ubels JL, Schotanus MP, et al. Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D3 supplementation and UV-B irradiation. *Curr Eye Res.* 2012;37(10):871-878. doi:10.3109/02713683.2012.688235
64. Liu H, Shen X, Yu T, et al. A putative causality of vitamin D in common diseases: A mendelian randomization study. *Front Nutr.* 2022;9:938356. Published 2022 Aug 2. doi:10.3389/fnut.2022.938356
65. Liu J, Dong Y, Wang Y. Vitamin D deficiency is associated with dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):749-754. doi:10.1111/aos.14470
66. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet.* 2017;390(10094):600-612. doi:10.1016/S0140-6736(17)30544-5
67. Llop SM, Davoudi S, Stanwyck LK, et al. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(4):602-609. doi:10.1080/09273948.2018.1434208
68. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D3 Protects against Diabetic Retinopathy by Inhibiting High-Glucose-Induced Activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 Inflammasome Pathway. *J Diabetes Res.* 2018;2018:8193523. Published 2018 Feb 22. doi:10.1155/2018/8193523
69. Lv Y, Yao Q, Ma W, Liu H, Ji J, Li X. Associations of vitamin D deficiency and vitamin D receptor (Cdx-2, Fok I, Bsm I and Taq I) polymorphisms with the risk of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:116. Published 2016 Jul 19. doi:10.1186/s12886-016-0289-y
70. Mahgoub MY, Abou Ghanima AT, Elmohamady MN, Abdul Basset S. Age-Related Macular Degeneration in Primary Osteoarthritis Egyptian Patients. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:35-40. Published 2020 Mar 30. doi:10.2147/OARRR.S244838
71. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care.* 2015;42(3):437-449. doi:10.1016/j.pop.2015.05.008
72. Mejía-Rodríguez F, Flores-Aldana ME, Quezada-Sánchez AD, et al. Association between Predictors of Vitamin D Serum Levels and Risk of Retinoblastoma in Children: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021;13(8):2510. Published 2021 Jul 23. doi:10.3390/nu13082510
73. Meng YF, Lu J, Xing Q, Tao JJ, Xiao P. Lower Serum Vitamin D Level Was Associated with Risk of Dry Eye Syndrome. *Med Sci Monit.* 2017;23:2211-2216. Published 2017 May 10. doi:10.12659/msm.901857
74. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4569-4578. doi:10.1167/iovs.17-21673
75. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4569-4578. doi:10.1167/iovs.17-21673
76. Millen AE, Nie J, Mares JA, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1362-1371. doi:10.1167/iovs.18-25945
77. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics.* 2011;5(6):538-568. doi:10.1186/1479-7364-5-6-538

78. Najjaran M, Zarei-Ghanavati S, Arjmand Askari E, Eslampoor A, Ziaei M. Effect of oral vitamin D supplementation on dry eye disease patients with vitamin D deficiency. *Clin Exp Optom*. 2023;106(3):257–262. doi:10.1080/08164622.2022.2033601
79. Nian H, Liang D, Zuo A, et al. Characterization of autoreactive and bystander IL-17+ T cells induced in immunized C57BL/6 mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):897–905. Published 2012 Feb 21. doi:10.1167/iovs.11-8297
80. Öktem Ç, Aslan F. Vitamin D Levels in Young Adult Cataract Patients: A Case-Control Study. *Ophthalmic Res*. 2021;64(1):116–120. doi:10.1159/000509602
81. Omidian M, Djalali M, Javanbakht MH, et al. Effects of vitamin D supplementation on advanced glycation end products signaling pathway in T2DM patients: a randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:86. Published 2019 Oct 26. doi:10.1186/s13098-019-0479-x
82. Orjuela-Grimm M, Carreño SB, Liu X, et al. Sunlight exposure in infancy decreases risk of sporadic retinoblastoma, extent of intraocular disease. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021;4(6):e1409. doi:10.1002/cnr.21409
83. Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*. 2001;154(2):369–387. doi:10.1083/jcb.200102028
84. Pannu A, Vichare N, Pushkar K, Kumar A, Gupta S. Parallelism between hypovitaminosis D3 and recently detected myopia in children with amplified screen use in the COVID-19 era-A preliminary study. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(1):229–234. doi:10.4103/ijo.IJO_984_22
85. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021;41(6):1254–1266. doi:10.1111/opo.12888
86. Park S, Choi NK. Serum 25-hydroxyvitamin D and Age-Related Cataract. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(5):281–286. doi:10.1080/09286586.2017.1281427
87. Park YG, Park YS, Kim IB. Complement System and Potential Therapeutics in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6851. Published 2021 Jun 25. doi:10.3390/ijms22136851
88. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):255–269. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.007
89. Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. Vitamin D in Graves Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics. *Eur Thyroid J*. 2018;7(1):27–33. doi:10.1159/000484521
90. Phudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/nu15030695
91. Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis. *Reproductive endocrinology*. 2012;2(4):40–47. doi:10.18370/2309-4117.2012.4.40-47
92. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res*. 2015;134:101–110. doi:10.1016/j.exer.2015.02.019
93. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):96–108. doi:10.1002/mnfr.201000174
94. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E509–E513. doi:10.1210/jc.2012-3592
95. Sobrin L, Stanwyck LK, Pan W, Hubbard RA, Kempen JH, VanderBeek BL. Association of Hypovitaminosis D With Increased Risk of Uveitis in a Large Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(5):548–552. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.0642
96. Sowah D, Fan X, Dennett L et al. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC public health*. 2017;17(1):519. doi:10.1186/s12889-017-4436-z.
97. Swami S, Raghavachari N, Muller UR, Bao YP, Feldman D. Vitamin D growth inhibition of breast cancer cells: gene expression patterns assessed by cDNA microarray. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80(1):49–62. doi:10.1023/A:1024487118457
98. Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009;182(8):4624–4632. doi:10.4049/jimmunol.0801543
99. Tohari AM, Almarhoun M, Alhasani RH, et al. Protection by vitamin D against high-glucose-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Exp Cell Res*. 2020;392(1):112023. doi:10.1016/j.yexcr.2020.112023
100. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct*. 2016;34(2):82–94. doi:10.1002/cbf.3167
101. Van der Wijk AE, Hughes JM, Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy?. *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):993–1001. doi:10.1189/jlb.3RU0417-139
102. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):93–101. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.002
103. Vergroesen JE, de Crom TOE, Blekkenhorst LC, Klaver CCW, Voortman T, Ramdas WD. Dietary Nitrate Intake Is Associated with Decreased Incidence of Open-Angle Glaucoma: The Rotterdam Study. *Nutrients*. 2022;14(12):2490. Published 2022 Jun 15. doi:10.3390/nu14122490
104. Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*. 2006;13(3):151–162. doi:10.1016/j.pathophys.2006.05.006
105. Vuković Arar Ž, Knežević Praveček M, Miškić B, Vatavek Z, Vuković Rodriguez J, Sekelj S. Association Between Serum Vitamin D Level and Glaucoma in Women. *Acta Clin Croat*. 2016;55(2):203–208. doi:10.20471/acc.2016.55.02.04

106. Williams KM, Bentham GC, Young IS, et al. Association Between Myopia, Ultraviolet B Radiation Exposure, Serum Vitamin D Concentrations, and Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolic Pathways in a Multicountry European Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(1):47–53. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4752
107. Wolf AT, Klawe J, Liu B, Ahmad S. Association Between Serum Vitamin D Levels and Myopia in the National Health and Nutrition Examination Survey (2001-2006). *Ophthalmic Epidemiol.* 2024;31(3):229–239. doi:10.1080/09286586.2023.2232460
108. Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4552–4559. Published 2014 Jun 26. doi:10.1167/iovs.14-14589
109. Ye X, Zuo D, Yu L, et al. ROS/TXNIP pathway contributes to thrombin induced NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis in microglia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;485(2):499–505. doi:10.1016/j.bbrc.2017.02.019
110. Yi X, Sun J, Li L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Deficiency is Involved in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in the Uygur Population of China. *IUBMB Life.* 2016;68(6):445–451. doi:10.1002/iub.1501
111. Yin Z, Pinteá V, Lin Y, Hammock BD, Watsky MA. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10):7359–7364. Published 2011 Sep 21. doi:10.1167/iovs.11-7605
112. Yoo TK, Oh E, Hong S. Is vitamin D status associated with open-angle glaucoma? A cross-sectional study from South Korea. *Public Health Nutr.* 2014;17(4):833–843. doi:10.1017/S1368980013003492
113. Yuan YF, Das SK, Li MQ. Vitamin D Ameliorates Impaired Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1757925. Published 2018 Mar 7. doi:10.1155/2018/1757925
114. Zahedi M, Motahari MM, Fakhri F, et al. Is vitamin D deficiency associated with retinopathy in type 2 diabetes mellitus? A case-control study. *Clin Nutr ESPEN.* 2024;59:158–161. doi:10.1016/j.clnesp.2023.11.011
115. Zarei-Ghanavati S, Yahaghi B, Hassanzadeh S, Mobarhan MG, Hakimi HR, Eghbali P. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Selenium, Zinc and Copper in Patients with Keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(1):26–31. Published 2020 Mar 23. doi:10.1016/j.joco.2019.06.003
116. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2017;52(2):219–224. doi:10.1016/j.cjco.2016.10.004
117. Zhao XY, Peehl DM, Navone NM, Feldman D. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancer cell growth by androgen-dependent and androgen-independent mechanisms. *Endocrinology.* 2000;141(7):2548–2556. doi:10.1210/endo.141.7.7549