

*Katarzyna Ciepłowska, Barbara Terelak-Borys, Barbara Kozub, Iwona Grabska-Liberek

Niedobór witaminy D jako możliwy czynnik ryzyka w patogenezie neuropatii jaskrowej

Deficiency of vitamin D as a possible risk factor in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy

Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Iwona Grabska-Liberek

Słowa kluczowe

witamina D, receptor witaminy D,
jaskra, ciśnienie wewnątrzgałkowe,
1,25-dihydroksycholekalcyferol

Keywords

vitamin D, vitamin D receptor,
glaucoma, intraocular pressure,
1,25-dihydroxycholecalciferol

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Katarzyna Ciepłowska
Klinika Okulistyki CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel./fax +48 (22) 584-11-85
katarzyna.cieplowska@gmail.com

Streszczenie

Jaskra jest wiodącą przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie. Identyfikacja przyczyn powstawania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (cwg) jako najważniejszego modyfikowalnego czynnika rozwoju jaskry może mieć znaczenie w profilaktyce utraty wzroku w przebiegu tej neuropatii. Wykazano, że $1\alpha,25$ -dihydroksycholekalcyferol (witamina D_3) reguluje geny i szlaki enzymatyczne odpowiadające za wysokość cwg oraz stan neuronów. W poniższym artykule zebrano informacje o najistotniejszych mechanizmach oddziaływania witaminy D na różne komponenty tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Summary

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness in the world. Identifying the causes of elevated intraocular pressure (IOP) as the most important modifiable factor for the development of glaucoma may be important in the prevention of blindness in the course of the neuropathy. It was discovered that $1,25$ -dihydroxycholecalciferol (vitamin D_3) regulates genes and enzymatic pathways responsible for determination of IOP and the condition of neurons. In this article, we review the most important mechanisms of vitamin D influence on various components of this disease, with particular emphasis on intraocular pressure.

WSTĘP

Na świecie około 90 milionów ludzi cierpi na jaskrę. Najczęściej bezobjawowa we wcześniejszych etapach, choroba ta jest jedną z wiodących przyczyn nieodwracalnej ślepoty. Jednak do dziś etiologia jaskry jest słabo poznana zarówno na poziomie komórkowym, jak i molekularnym. Celem jej leczenia jest zachowanie funkcji nerwu wzrokowego, głównie poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (cwg). Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) jest najbardziej powszechnym wariantem tej choroby.

Witamina D_3 , czyli $1\alpha,25$ -dihydroksycholekalcyferol ($1,25$ -(OH) $_2D_3$), jest hormonem znanym w zakresie regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej (1). W ostatnich latach wykazano jej wpływ na różne choroby przewlekłe. Przykładowo zmniejsza ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (w tym nadciśnienia tętnicze-

go) (2), choroby metabolicznej (3), chorób autoimmunologicznych (zwłaszcza cukrzycy typu I, nieswoistych zapaleń jelit, stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego) (4, 5) czy chorób nowotworowych (przewodu pokarmowego – wyłączając trzustkę, pęcherza moczowego, piersi, jajnika) (6-8). Ponadto witamina D działa protekcyjnie w chorobach atopowych, astmie (9) czy w stanach zapalnych skóry (np. łuszczyca) (10). Jej niedobór jest stwierdzany wśród pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym oraz jest związany ze stanami zakrzepowymi (11). Odpowiada za regulację odporności organizmu poprzez receptory VDR i CYP27B prezentowane na komórkach limfocytów, makrofagów i komórek NK (12).

Niedobór tej witaminy przyczynia się również do nieprawidłowego funkcjonowania mięśni i układu nerwowego (w tym osłabienia funkcji poznawczych). Zbyt

niskie stężenie $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ sprzyja nasileniu takich chorób, jak depresja, autyzm, schizofrenia czy choroba Parkinsona (13), poprzez zaburzenie procesów fizjologicznych i neuroprotekcyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Niedobór witaminy D_3 związany jest również z większym ryzykiem wystąpienia otępienia, wliczając w to chorobę Alzheimera (14). Co ciekawe, JPOK i choroba Alzheimera zostały ostatnio ze sobą powiązane, jako choroby o charakterze neurodegeneracyjnym (15, 16), w tym wykazano, iż odkładanie β -amyloidu występuje również w neuropatii jaskrowej (17). Sugeruje się, że siatkówka będąca „wypustką” ośrodkowego układu nerwowego stanowi swoiste „okno do mózgu”, pozwalające na wcześniejsze wykrycie chorób neurodegeneracyjnych (18).

W zakresie patofizjologii narządu wzroku niedobór witaminy D, oprócz jaskry, sprzyja również rozwojowi zapalenia spojówek, zespołu suchego oka i zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (19-22).

GLÓWNE MECHANIZMY DZIAŁANIA WITAMINY D

Niektóre badania opublikowane w ostatnich latach wykazały, że poziom w surowicy $1,25\text{-dihydroksycholekalcyferolu}$ u pacjentów z JPOK był niższy niż u pacjentów zdrowych w podobnym wieku. Wyniki te sugerują, że niedobór witaminy D może przyczynić się do zwiększenia zapadalności na JPOK i odgrywać ważną rolę w etiologii tej choroby (23, 24). Badanie OCT kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC), które ulegają uszkodzeniu w przebiegu neuropatii jaskrowej, wykazało zmniejszenie grubości GCC o 7% u pacjentów z niedoborem witaminy D. Natomiast badanie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) nie wiązało się istotnie ze stężeniem $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (25). Sugerowano, że grubość plamki w OCT i GCC w porównaniu z RNFL może stanowić lepszy wskaźnik prognostyczny w niektórych neuropatiach oka (26).

Przyjmuje się, że $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ spełnia swoje funkcje przez pojedynczy receptor jądrowy VDR (ang. *vitamin D receptor*), który znajduje się w komórkach śródbłonna naczyń (27, 28), a także w neuronach i komórkach glijowych mózgu (29). VDR wiąże się z odpowiednimi miejscami promotorowymi genów, a dołączające się jądrowe białka korelatorowe aktywują lub hamują transkrypcję odpowiednich genów. Istnieje wiele polimorfizmów receptora VDR, jak CDX-2, Fok I, Bsm I i Taq I. Niedobór witaminy D i obecność allelu B na Bsm I oraz allelu t na Taq I wiązały się istotnie z ryzykiem rozwoju jaskry. Geny te zaangażowane są w produkcję i odpływ cieczy wodnistej, przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej w siatce włókien kolagenowych i w kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego (23). Ponadto stwierdzono, że niedobór witaminy D i polimorfizm genów receptora VDR wiążą się istotnie z występowaniem wysokiej krótkowzroczności (30). Jednocześnie wykazano korelację między wysoką krótkowzrocznością a jaskrą (31).

Witamina D_3 wpływa również na wytwarzanie cieczy wodnistej poprzez zmniejszenie ekspresji licznych

genów odpowiadających m.in. za jej syntezę, w tym dla anhidrazy węglanowej I (CAI) czy kanału wodnego akwaporyny 1 (AQP1). Myszy z niedoborem APQ1 mają mniejszy napływ cieczy wodnistej i niższe ciśnienie śródgałkowe, w związku z czym podejrzewa się, że hamowanie AQP1 może stać się jednym ze sposobów obniżania cwg w leczeniu jaskry (32, 33).

Ponadto $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ wykazuje wpływ na regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez wzrost odpływu cieczy wodnistej w kącie przesączenia, obniżając wartość cwg nawet o 35% (30, 33). U królików podanie domięśniowe tranu zmniejszyło cwg o 3-7 mmHg w zależności od dawki witaminy D (34). Inni badacze, podając duże dawki domięśniowo $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, obserwowali gwałtowny spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego (35). Z kolei u naczelnych uzyskano obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o około 20%, stosując miejscowo przez 3 dni $5\ \mu\text{g}$ witaminy D_3 . W 5. dniu leczenia zredukowano cwg o dodatkowe 10% w ciągu 1-4 godz. od podania leku. Po 48 godz. od zaprzestania terapii ciśnienie wewnątrzgałkowe wracało do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. Jednocześnie zasugerowano, że głównym mechanizmem spadku cwg pod wpływem $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ jest nie spadek syntezy cieczy wodnistej, a poprawa jej odpływu w kącie przesączenia (33). Mechanizm ten może wynikać z aktywacji przez witaminę D_3 receptora purynergicznego P2Y sprzężonego z białkiem G 2 (P2Y2), stymulując uwalnianie prostaglandyny E2 (36). $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ zwiększa odpływ cieczy wodnistej także poprzez wpływ na zmniejszenie aktywności ACE (enzymu konwertującego angiotensynę), który przekształca angiotensynę I (ATI) w angiotensynę II (ATII) – aktywną postać hormonu, powodującą m.in. skurcz naczyń. Wykazano, że ludzkie oko zawiera elementy układu renina-angiotensyna, w tym również receptory dla ATII (37-39). Dokomorowe wlewy angiotensyny u małp powodowały wzrost cwg (40). Wykazano, że miejscowe i doustne podawanie inhibitorów ACE obniżało ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi i zwierząt (41, 42).

Powyższe wnioski poparte zostały badaniami molekularnymi. Witamina D_3 , regulując geny alfa i gamma aktyny, karcynoembriolanej adhezyny 1 (CEACAM), CD44, RhoA, fibronektyny I (FN1) i inhibitora tkankowego metaloproteinaz (TIMP), wpływa na macierz pozakomórkową (ECM), powodując zakłócanie adhezji komórkowej i zmniejszenie kurczliwości cząsteczek (43, 44). $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ modyfikując budowę aktyny w przednim odcinku oka, rozluźnia struktury beleczkowania w kącie przesączenia i tym samym powoduje wzrost odpływu cieczy wodnistej (26, 36). W podobnym mechanizmie przeciwdziała powstawaniu nadciśnienia ocznego, zmniejszając regulację genów dla współczynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF), a zwiększając dla ligandu 20 chemokiny CC (CCL20) i domeny rodniowej S-adenozlo-metioninowej 2 (RSAD2) (45). Witamina D_3 powoduje również zmniejszenie ekspresji kilku innych genów np. dla

wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), inhibitora topoizomerazy I, żelatynazy A (MMP-2) – powodujących spadek absorpcji cieczy wodnistej w beleczkowaniu kąta przesączenia (46).

Ostatnio również zwraca się uwagę na możliwość ochronnego wpływu witaminy D na prawidłową funkcję śródbłonna naczyniowego i na hamowanie nadmiernych reakcji naczyńskurczowych, co może mieć znaczenie w zakresie patogenezы neuropatii jaskrowej. Od prawie 30 lat rozważany jest udział zaburzeń autoregulacji krążenia krwi w obszarze unaczynienia tarczy nerwu wzrokowego, jako niezależnego od ciśnienia wewnątrzgałkowego, naczyniopochodnego czynnika ryzyka rozwoju tej neuropatii (47-49). Wykazano, że niedobór witaminy D₃ może powodować dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do przewagi reakcji naczyńskurczowych nad naczyńorozkurczowymi (50-52). Działanie naczyńrozszerzające 1,25-(OH)₂D₃ może wynikać z aktywacji receptora purynergicznego P2Y sprzężonego z białkiem G 2 (P2Y2) i z hamowania ACE układu renina-angiotensyna-aldosteron (33, 47).

Badania wykazały, że witamina D₃ bierze również udział w regulacji oddziaływań neurotrofin i neuromodulatorów przeciwzapalnych, przeciwutleniających i antyangiogennych. *In vitro* 1,25-(OH)₂D₃ zwiększa syntezę czynników neurotroficznych, takich jak czynnik wzrostu nerwów (NGF), glijopochodny czynnik neurotroficzny (GDNF), a także odpowiada za regulację różnicowania neuronów i ich dojrzewanie (27, 29). U szczurów witamina D₃ przyspiesza wzrost hipokampa (53). Dodatkowo 1,25-(OH)₂D₃, regulując układ odpornościowy, redukuje skutki uszkodzenia aksonów komórek nerwowych i zwojowych, co może przyczynić się do regeneracji uszkodzonego nerwu.

Dodatkowo opublikowano wyniki badań, wskazujące na związek jaskry z wyższym stężeniem osoczowych markerów stresu oksydacyjnego i ze zmniejszeniem całkowitego potencjału antyoksydacyjnego.

Wyniki tych badań wskazują również na zmiany w metabolizmie kwasów tłuszczowych w przebiegu JPOK. Stwierdzono zmniejszone stężenia we krwi kwasów tłuszczowych omega-3, kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu eikozapentaenowego (EPA). Suplementację nimi rozważa się jako opcję terapeutyczną w jaskrze. Ponadto odnotowano wyższe stężenia sfingozyny i sfinganiny, a mniejsze sfingozyno-1-fosforanu (S1P) u pacjentów z jaskrą w porównaniu do grupy kontrolnej. S1P jest ważnym mediatorem w kaskadach sygnałów blokujących apoptozę i negatywne skutki działania wolnych rodników tlenowych. 1,25-(OH)₂D₃ z kolei pobudza przekształcanie sfingozyny do S1P, dzięki aktywowaniu katalizatora tej reakcji (54). Dodatkowo witamina D₃ reguluje kanały wapniowe, przeciwdziałając skutkom stresu oksydacyjnego (55). Obserwacje te wskazują na możliwość neuroprotektoryjnych właściwości witaminy D₃ związanych z redukcją niekorzystnych oddziaływań stresu oksydacyjnego, co może mieć znaczenie dla terapii jaskry (56-58).

PODSUMOWANIE

Pomimo obiecujących wyników badań w zakresie wpływu witaminy D₃ na dynamikę (produkcję i odpływ) cieczy wodnistej, jak również na możliwy udział jej niedoboru w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry, w chwili obecnej nie można jeszcze przewidzieć, czy witamina D₃ będzie w przyszłości stosowana jako lek w terapii tej choroby. Potrzebne są dalsze badania w tym kierunku. Istotne z klinicznego punktu widzenia wydają się być różnorodne możliwości oddziaływań 1,25-(OH)₂D₃ w tej dziedzinie, a mianowicie: baroprotekcja, wazoprotekcja i neuroprotekcja, które mogą stanowić o poszerzonym spektrum jej wpływu terapeutycznego na różne czynniki ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej.

PIŚMIENNICTWO

- Jones G, Strugnell AA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193-1231.
- Szostak WB, Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L: Prewencja chorób sercowo-naczyniowych – postępy 2010. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011; 4.
- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B et al.: Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Oct; 94(10): 4023-4030.
- Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB et al.: Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2015 Dec; 52(4): 260-265.
- Reimers LL, Crew KD, Bradshaw PT et al.: Vitamin D-related gene polymorphisms, plasma 25-hydroxyvitamin D, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2015 Feb; 26(2): 187-203.
- Vyas N, Companioni RC, Tiba M et al.: Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2016 Sep 15; 8(9): 688-694.
- Wu X, Cheng J, Yang K: Vitamin D-Related Gene Polymorphisms, Plasma 25-Hydroxy-Vitamin D, Cigarette Smoke and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Risk. *Int J Mol Sci* 2016 Sep 22; 17(10): pii: E1597.
- Turkeli A, Ayaz O, Uncu A et al.: Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(1): 26-36.
- Cubillos S, Krieg N, Norgauer J: Effect of Vitamin D on Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis. *PLoS One* 2016 Apr 6; 11(4): e0153094.
- Venugopal N: Vitamin D supplementation in antiphospholipid syndrome patients. *Indian J Ophthalmol* 2015 Jan; 63(1): 82.
- Lee V, Rekhi E, Kam JH, Jeffery G: Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2382-2389.
- DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J et al.: Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39: 458-484.
- Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA et al.: Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920-928.
- Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E: Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 15-34.
- Grabska-Liberek I, Chwiejczak K, Terelak-Borys B, Kosmala J: Glaucoma and Alzheimer's Disease – Common Pathomechanisms and Therapeutic Measures. *Post Nauk Med* 2013; 26(12): 847-855.

17. McKinnon SJ: Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci* 2003; 8: 1140-1156.
18. Jindal V: Interconnection Between Brain and Retinal Neurodegenerations. *Mol Neurobiol* 2015; 51(3): 885-892.
19. Annweiler C, Milea D, Beauchet O: Dietary vitamin D and AMD. *Ophthalmology* 2012; 119: 1090-1091.
20. Goksugur SB, Erdurmus M, Bekdas M et al.: Tear and serum vitamin D levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015 Nov-Dec; 43(6): 533-537.
21. Yildirim P, Garip Y, Karci AA et al.: Dry eye in vitamin D deficiency: more than an incidental association. *Int J Rheum Dis* 2016 Jan; 19(1): 49-54.
22. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z et al.: Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol* 2015 Oct; 133(10): 1171-1179.
23. Lv Y, Yao Q, Ma W et al.: 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 Jul 19; 16: 116.
24. 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 Apr; 17(4): 833-843.
25. Uro M, Beauchet O, Cherif M et al.: Age-Related Vitamin D Deficiency Is Associated with Reduced Macular Ganglion Cell Complex: A Cross-Sectional High-Definition Optical Coherence Tomography Study. *PLoS One* 2015 Jun 19; 10(6): e0130879.
26. Kardon RH: Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 353-361.
27. Kalueff AV, Tuohimaa P: Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 12-19.
28. Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM et al.: Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr* 2011; 9: 259-267.
29. Annweiler C, Schott AM, Berrut G et al.: Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 139-150.
30. Annamaneni S, Bindu CH, Reddy KP, Vishnupriya S: Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. *Oman J Ophthalmol* 2011; 4(2): 57-62.
31. Ma F, Dai J, Sun X: Progress in understanding the association between high myopia and primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(2): 190-197.
32. Zhang D, Vetrivel L, Verkman AS: Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *J Gen Physiol* 2002; 119: 561-569.
33. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA et al.: 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys* 2012 Feb 1; 518(1): 53-60.
34. Mancino M, Ohia E, Kulkarni P: A comparative study between cod liver oil and liquid lard intake on intraocular pressure on rabbits. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992 Mar; 45(3): 239-243.
35. Guist G, Steffen C: Application and mechanism of high dosage of vitamin D therapy of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1953; 123(5): 555-568.
36. Marrelli SP: Mechanisms of endothelial P2Y(1)- and P2Y(2)-mediated vasodilatation involve differential [Ca²⁺]_i responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: 1759-1766.
37. Vaajanen A, Luhtala S, Oksala O, Vapaatalo H: Does the renin-angiotensin system also regulate intra-ocular pressure? *Ann Med* 2008; 40: 418-427.
38. Luhtala S, Vaajanen A, Oksala O et al.: Activities of angiotensin-converting enzymes ACE1 and ACE2 and inhibition by bioactive peptides in porcine ocular tissues. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 23-28.
39. Shah GB, Sharma S, Mehta AA et al.: Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 169-175.
40. Kaufman PL, Bárány EH: Adrenergic drug effects on aqueous outflow facility following ciliary muscle retrodisplacement in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 644-651.
41. Constad WH, Fiore P, Samson C, Cinotti AA: Use of an angiotensin converting enzyme inhibitor in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 674-677.
42. Costagliola C, Di Benedetto R, De Caprio L et al.: Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man. *Eur J Ophthalmol* 1995; 5: 19-25.
43. Faralli JA, Schwinn MK, Gonzalez JM et al.: Functional properties of fibronectin in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 2009; 88: 689-693.
44. Tian B, Gabelt BT, Geiger B, Kaufman PL: The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow. *Exp Eye Res* 2009; 88: 713-717.
45. Comes N, Borrás T: Individual molecular response to elevated intraocular pressure in perfused postmortem human eyes. *Physiol Genomics* 2009; 38: 205-225.
46. Vittitow J, Borrás T: Genes expressed in the human trabecular meshwork during pressure-induced homeostatic response. *J Cell Physiol* 2004; 201: 126-137.
47. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ: The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013 Jun 7; 4(1): 14.
48. Terelak-Borys B, Czechowicz-Janicka K: Investigation into the vasospastic mechanisms in the pathogenesis of glaucomatous neuropathy. *Klin Oczna* 2011; 113(7-9): 201-208.
49. Terelak-Borys B, Walczak A, Grabska-Liberek I: Vascular risk factors in normal-tension glaucoma and techniques for evaluating ocular blood flow. *Post Nauk Med* 2013; 26(12): 856-864.
50. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B et al.: Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Oct; 94(10): 4023-4030.
51. Flammer J, Örgül S: Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 267-289.
52. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al.: Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
53. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139-143.
54. Burgess LG, Uppal K, Walker DI et al.: Metabolome-Wide Association Study of Primary Open Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 Jul; 56(8): 5020-5028.
55. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J et al.: Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39: 458-484.
56. Schreiner DS, Jande SS, Lawson DE: Target cells of vitamin D in the vertebrate retina. *Acta Anat (Basel)* 1985; 121: 153-162.
57. Lucas RM, Ponsoby A-L, Dear K et al.: Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76: 540-548.
58. Lin AM, Chen KB, Chao PL: Antioxidative effect of vitamin D₃ on zinc-induced oxidative stress in CNS. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1053: 319-329.

otrzymano/received: 08.02.2017
zaakceptowano/accepted: 28.02.2017