Vitamina D y enfermedades oculares: Una revisión sistemática

Autores: Hei-Nga Chan, Xiu-Juan Zhang, Xiang-Tian Ling, Christine Huyen-Trang Bui, Yu-Meng Wang, Patrick Ip, Wai-Kit Chu, Li-Jia Chen, Clement C. Tham, Jason C. Yam y Chi-Pui Pang

Fuente del artículo traducido:

Hei-Nga Chan, X.-J. Z.-T.-T.-M.-K.-J.-P. (2022). Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review. *International Journal Molecular Sciences*.

ABSTRACTO

Las funciones de la vitamina D en la salud ocular y visual han sido ampliamente discutidas, con numerosos estudios que demuestran los efectos adversos de la deficiencia de vitamina D. En este artículo, proporcionamos una revisión sistemática de los hallazgos recientes sobre la asociación entre los niveles de vitamina D y diferentes enfermedades oculares, incluyendo miopía, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), glaucoma, retinopatía diabética (DR), síndrome de ojo seco (DES), enfermedad ocular tiroidea (TED), uveítis, retinoblastoma (RB), cataratas y otras, a partir de estudios epidemiológicos, clínicos y básicos, y brevemente discutimos el metabolismo de la vitamina D en el ojo. Realizamos una búsqueda en dos bases de datos de investigación de artículos que examinaron la asociación entre los niveles deficientes de vitamina D y diferentes enfermedades oculares. Se encontraron ciento sesenta y dos estudios. Existe evidencia sobre la asociación entre los niveles de vitamina D y la miopía, la AMD, la DR y el DES. En general, 17 de 27 estudios reportaron una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la AMD, mientras que 48 de 54 estudios reportaron que la deficiencia de vitamina D se asociaba con la DR, y 25 de 27 estudios reportaron una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el DES. Sin embargo, la evidencia disponible para la asociación con otras enfermedades oculares, como el glaucoma, la TED y el RB, sigue siendo limitada.

1. INTRODUCCIÓN

La vitamina D desempeña diversas funciones en el mantenimiento de la salud humana, incluyendo la regulación de la expresión génica, el sistema inmunitario, los procesos inflamatorios, la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis y la angiogénesis [1,2]. La vitamina D_3, también conocida como colecalciferol, se sintetiza a partir de su precursor, el 7-deshidrocolesterol, en la capa epidérmica de la piel bajo la exposición a la radiación solar, o bien se obtiene a través de la dieta. Esta vitamina liposoluble se metaboliza en el hígado y los riñones para formar sus formas biológicamente activas, la 25-hidroxivitamina D ($25(OH)D_3$) y el 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D_3$), respectivamente. Este último también se conoce como la potente hormona esteroide calcitriol. La disminución de la exposición solar conlleva a la deficiencia de vitamina D [3,4]. Los bajos niveles de vitamina D se han asociado con numerosas enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares [5,6], hipertensión arterial [7], diabetes mellitus [8,9] y diversos tipos de cáncer [10].

La evaluación del estado de vitamina D de un individuo generalmente se basa en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D ($25(OH)D_3$), en lugar de los niveles de 1,25-

dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D_3$), debido a que $25(OH)D_3$ presenta una vida media más prolongada en circulación y se encuentra en concentraciones más elevadas [11]. Además, los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ se ven influenciados por los niveles de calcio en el organismo [12,13]. Si bien los umbrales utilizados varían entre las diferentes sociedades científicas, se considera que:

- Niveles séricos de $25(OH)D_3$ inferiores a 12 ng/mL indican deficiencia.
- Niveles entre 12-20 ng/mL representan insuficiencia.
- Niveles entre 20-100 ng/mL se consideran suficientes.
- Niveles superiores a 100 ng/mL conllevan un riesgo potencial de toxicidad [14].

2. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D se sintetiza y activa a través de tres pasos (**Figura 1**). El colecalciferol (vitamina D_3) y el ergocalciferol (vitamina D_2) son los dos principales precursores biológicamente inactivos de la vitamina D. En el caso del colecalciferol, el 7-deshidrocolesterol presente en la piel produce previtamina D_3 bajo la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB, λ = 290-315 nm), la cual luego se isomeriza térmicamente a vitamina D_3 en la piel; mientras que la vitamina D_2 se deriva de las plantas y se obtiene a través de la dieta. Después de su producción, la vitamina D_3 se une a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) en el hígado, donde es hidroxilada por las 25-hidroxilasas CYP2R1 y CYP27A1 para formar 25-hidroxivitamina D ($25(OH)D_3$), la principal forma circulante de la vitamina D. Posteriormente, el $25(OH)D_3$ es convertido a 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D_3$), la forma activa de la vitamina D, por la 1α-hidroxilasa CYP27B1. Por el contrario, la vitamina D_2 derivada de la dieta, no es hidroxilada por CYP27A1 en la posición 25. Finalmente, los niveles de los metabolitos de la vitamina D son inactivados por la enzima CYP24A1, que cataliza la 24-hidroxilación tanto del $25(OH)D_3$ como del $1,25(OH)_2D_3$ [15]. La variación genética en las enzimas metabólicas influiría en la regulación de los niveles de vitamina D.

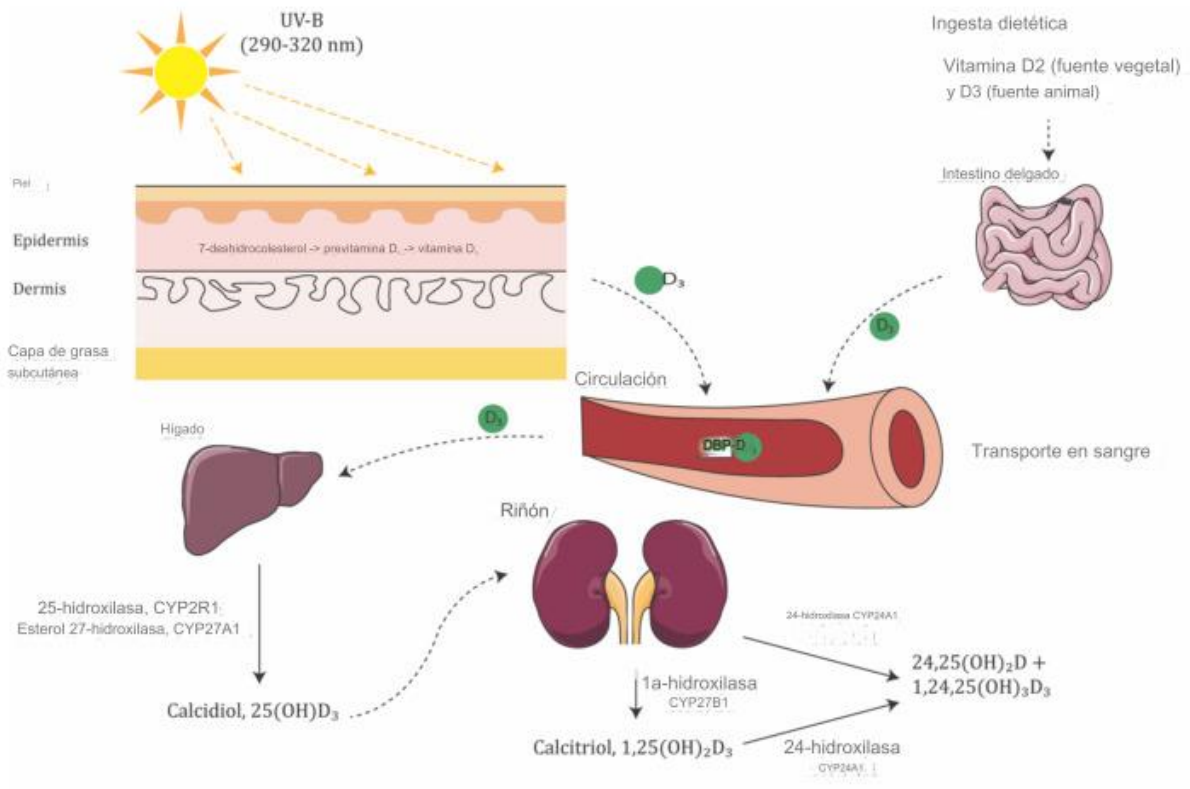

Figura 1. Ilustración esquemática de la vía metabólica de la vitamina D

El 7-deshidrocolesterol presente en la epidermis de la piel absorbe la radiación UVB y se convierte en pre-vitamina D_3. La vitamina D_3 se puede originar de dos formas: 1) por la isomerización térmica de la pre-vitamina D_3 en las capas basales de la epidermis, o 2) por la absorción intestinal de vitamina D_3 a partir de la dieta. Una vez formada, la vitamina D_3 se une a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) en el torrente sanguíneo y es transportada al hígado. En el hígado, la vitamina D_3 es hidroxilada por las 25-hidroxilasas CYP2R1 y CYP27A1, formando 25-hidroxivitamina D_3 ($25(OH)D_3$), que es la principal forma circulante de la vitamina D. Posteriormente, el $25(OH)D_3$ es 1α-hidroxilado en el riñón por la enzima 1α-hidroxilasa CYP27B1, dando lugar a la forma biológicamente activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxivitamina D_3 ($1,25(OH)_2D_3$).

Además, el $1,25(OH)_2D_3$ puede penetrar en las membranas celulares, ya sea como molécula libre o formando complejos con la proteína transportadora de vitamina D (DBP-$1,25(OH)_2D_3$). Una vez dentro de la célula, el $1,25(OH)_2D_3$ se une al receptor de vitamina D (VDR), facilitando la interacción del VDR con el receptor X del ácido retinoico (RXR) **[16]**. Este heterodímero VDR-RXR se une a los elementos de respuesta a la vitamina D, tanto positivos como negativos, presentes en los genes diana, influyendo así en la transcripción génica **[17]**. Por lo tanto, la expresión de VDR indica la actividad biológica local de la vitamina D **[18]**. De hecho, se ha detectado la expresión de VDR en diferentes estructuras oculares, incluyendo el epitelio y endotelio corneales, el cristalino, el cuerpo ciliar, las células ganglionares de la retina (RGC), la capa nuclear interna, los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina (RPE) **[19,20]**. Las alteraciones genéticas del gen VDR podrían conducir a defectos en la función génica, el metabolismo del calcio, la proliferación celular y la función inmunitaria. Por último, la DBP es la

principal responsable del transporte sistémico de la vitamina D y sus metabolitos en el organismo.

Los niveles de vitamina D activa ($1,25(OH)_2D_3$) en el organismo están regulados por la acción de las enzimas 25-hidroxilasa, 1α-hidroxilasa y 24-hidroxilasa **[15]**. En un estudio reciente, se encontró que las enzimas responsables de la síntesis de $25(OH)D_3$ y $1,25(OH)_2D_3$, como la 25-hidroxilasa (CYP2R1 y CYP27A1) y la 1α-hidroxilasa (CYP27B1), así como la enzima catabólica 24-hidroxilasa (CYP24A1), se expresan en las regiones complementarias del cuerpo ciliar, el epitelio pigmentario de la retina (RPE), la retina neural, el epitelio y endotelio corneales y los fibroblastos esclerales. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D en el ojo se produce, activa y regula de manera local **[21,22]**. Además, se ha demostrado que la proteína de unión al calcio dependiente de vitamina D, la calbindina, un metabolizador de la vitamina D, se expresa de manera generalizada en la retina humana **[23]**. Algunos estudios de cohortes han reportado la correlación de estas enzimas metabólicas con enfermedades oculares. Por ejemplo, en pacientes diabéticos, se encontró que la expresión de CYP27B1 en la retina se correlacionaba fuertemente con los niveles de VEGF-A en el ojo **[24]**. De igual manera, en una cohorte de pacientes con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, se identificó una variante de cambio de aminoácido del gen CYP2R1 en 17 de 39 pacientes, lo que sugiere que esta variante podría influir en la patogénesis de dicha enfermedad autoinmune **[25]**.

Ciertas proteínas reguladoras de la vitamina D, como la ferredoxina reductasa que interviene en la activación de la vitamina D a nivel renal, son metaloproteínas. La vitamina D es capaz de interactuar con las metaloproteinasas de la matriz extracelular. La deficiencia de metales podría afectar a la salud ocular. No obstante, sólo un estudio ha reportado niveles séricos de calcio significativamente más bajos en pacientes con blefaroespasmo, sin diferencias significativas en los niveles de magnesio, fósforo o vitamina D **[26]**.

Por lo tanto, se ha reconocido el potencial de la vitamina D para regular diversos procesos fisiopatológicos importantes en el desarrollo de enfermedades oculares. Se han llevado a cabo estudios que investigan los roles de la vitamina D en los tejidos oculares y en las vías patogénicas implicadas en las enfermedades oftalmológicas, y estos continuarán contribuyendo a mejorar nuestra comprensión de los mecanismos de dichas patologías, lo que a su vez ayudará a establecer estrategias de intervención terapéutica más efectivas.

3. VITAMINA D Y ENFERMEDADES OCULARES

La potencial implicación de la deficiencia de vitamina D en la salud humana es motivo de gran preocupación. Recientemente, especialmente en los últimos años, desde la publicación de las últimas revisiones sobre la relación entre vitamina D y enfermedades oftalmológicas, se han publicado numerosos estudios que investigan la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y diversas patologías oculares, incluyendo algunos estudios prospectivos que examinan dicha relación y los posibles efectos terapéuticos de la vitamina D. En la actualidad, existen revisiones bibliográficas disponibles sobre el vínculo entre la vitamina D y las enfermedades oculares **[18,20]**. Con el objetivo de actualizar esta información y alcanzar una comprensión más integral, hemos realizado

una revisión sistemática para sintetizar la evidencia que revela la asociación entre los niveles de vitamina D y las enfermedades oftalmológicas.

3.1. Metodología de Búsqueda Bibliográfica

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo a las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [27]. A continuación, se detalla el protocolo empleado.

3.1.1. Estrategia de Búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed (disponible en línea: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed accedido el 18 de marzo de 2022) y Web of Science (disponible en línea: https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search accedido el 18 de marzo de 2022) con cobertura hasta el 18 de marzo de 2022, utilizando las siguientes palabras clave: vitamina D en relación con el ojo (PubMED: 544; WOS: 1909), enfermedad ocular (PubMed: 824; WOS: 854), ocular (PubMed: 183; WOS: 534), catarata (PubMed: 158; WOS: 355), opacidad del cristalino (PubMed: 118; WOS: 51), glaucoma (PubMed: 51; WOS: 151), presión intraocular (PubMed: 24; WOS: 68), maculopatía (PubMed: 85; WOS: 97), retinopatía diabética (PubMed: 126; WOS: 228), retinopatía hipertensiva (PubMed: 2; WOS: 2), oclusión arterial retiniana (PubMed: 0; WOS: 0), oclusión venosa retiniana (PubMed: 1; WOS: 0). Los resultados de búsqueda de ambas bases de datos se exportaron e importaron en Covidence, un software para la selección de literatura en revisiones sistemáticas. De estos 6813 resultados, el sistema detectó 3533 duplicados, los cuales fueron eliminados antes de proceder con la selección de los artículos (**Figura 2**).

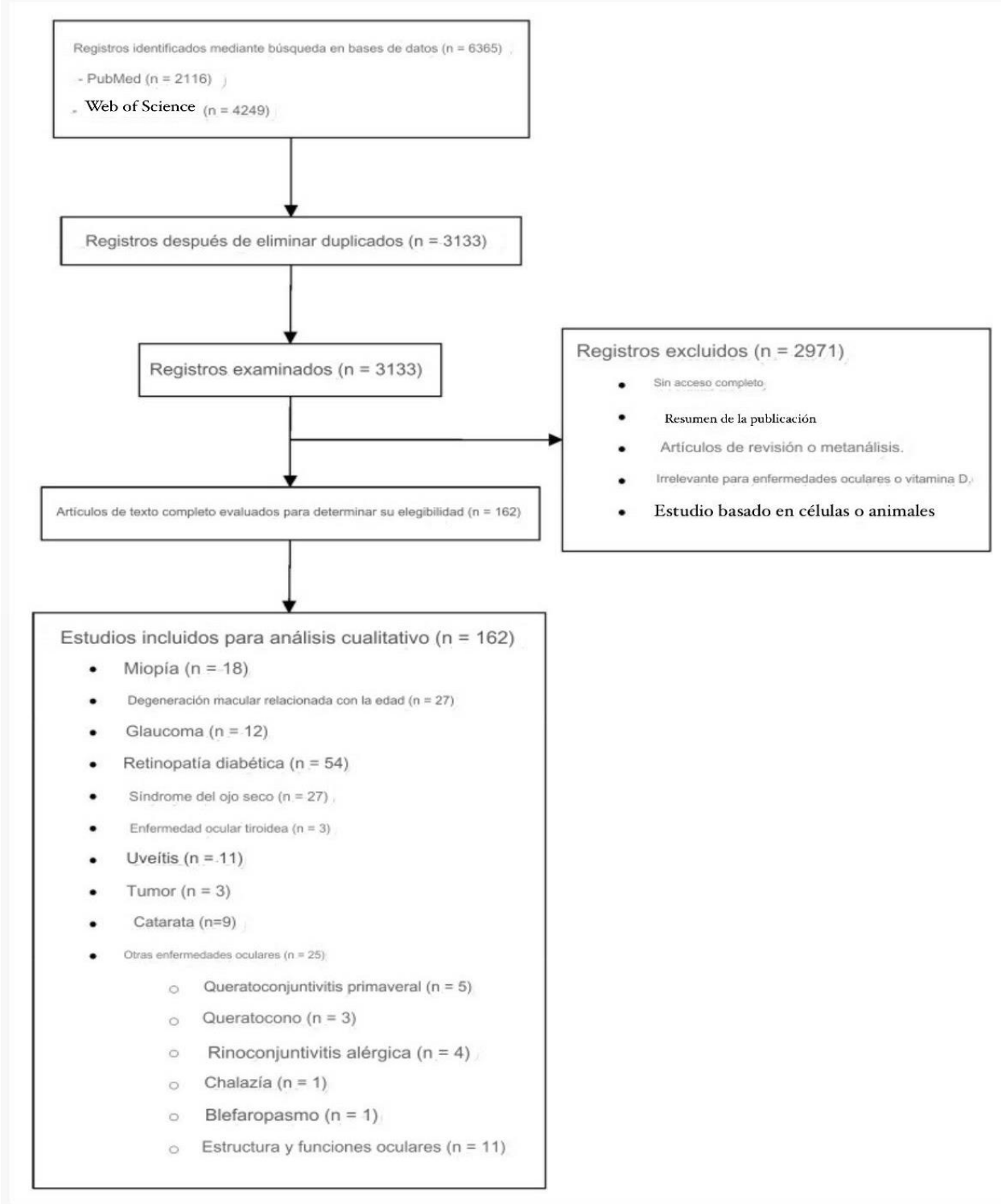

Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

3.1.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión para los estudios fueron: (1) estar publicados en inglés; (2) evaluar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y diferentes enfermedades oftalmológicas, ya sea en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios prospectivos, estudios transversales o estudios de casos y controles. Tras la revisión de los resúmenes, se recuperaron y examinaron los artículos relevantes. Las bibliografías

de estos artículos proporcionaron referencias adicionales. Todos los registros recuperados fueron revisados de forma independiente por dos evaluadores (HNC y XL). Las discrepancias se resolvieron mediante discusión con un tercer revisor (XJZ).

3.1.3. Evaluación del Riesgo de Sesgo

Los estudios de intervención incluidos (tanto ensayos clínicos aleatorizados como ensayos clínicos controlados) se evaluaron en cuanto a su calidad utilizando la herramienta RoB (Riesgo de Sesgo) del Grupo EPOC (Effective Practice and Organisation of Care) para ensayos aleatorizados. La evaluación del ensayo clínico controlado se realizó siguiendo la recomendación de la literatura previa, en la que tanto la "generación de la secuencia de aleatorización" como el "ocultamiento de la asignación" se calificaron como "alto riesgo", mientras que el resto de los ítems se evaluaron como en un ensayo aleatorizado **[28]**. Además, modificamos la herramienta RoB asignando 1 punto a "bajo riesgo", 0,5 puntos a "riesgo incierto" y 0 puntos a "alto riesgo". La herramienta RoB consta de un total de 9 ítems, por lo que la puntuación máxima es de 9 puntos. Por otro lado, los estudios observacionales (de cohortes, casos y controles, y transversales) se evaluaron en cuanto a su calidad según el Sistema LEGEND (Let Evidence Guide Every New Decision) diseñado por el Hospital Infantil de Cincinnati **[29]**.

3.2. Miopía

La miopía es un importante problema de salud pública a nivel mundial **[30]**. La etiología de la miopía es multifactorial, con factores de riesgo tanto genéticos como ambientales **[31-34]**. Los datos epidemiológicos indican que una mayor exposición a la luz natural/exterior es un factor protector frente al desarrollo de miopía **[34-38]**, si bien el mecanismo implicado no está completamente claro. Dado que la principal fuente de vitamina D es la exposición solar, se ha planteado la hipótesis de que la vitamina D podría influir sobre el efecto protector de la exposición a la luz solar en la miopía. La evidencia de los estudios que han analizado la relación entre los niveles de vitamina D y la miopía se resume en la (**Tabla 1**).

Tabla 1. Resumen de estudios relacionados con la miopía

Primer autor	Años	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Jin A. Choi	2014	Corea del Sur	Estudio transversal	2038 sujetos	Los individuos con concentraciones más altas de 25(OH)D en suero presentaron una menor prevalencia de miopía después de ajustar por factores de confusión ($p < 0,001$). En los análisis de regresión lineal múltiple, el equivalente esférico se asoció de manera significativa con la concentración de 25(OH)D en suero, tras ajustar por factores de confusión ($p = 0,002$).	4a
Jeremy A. Guggenheim	2014	Reino Unido	Estudio observacional prospectivo	3677 sujetos	Los niveles totales de vitamina D y vitamina D_3 fueron biomarcadores del tiempo que los individuos pasaron al aire libre, sin embargo, no se encontró evidencia de que estuvieran asociados de forma independiente con el desarrollo futuro de miopía.	3a
Donald O. Mutti	2011	Estados Unidos	Estudio transversal	32 temas	Después de ajustar estadísticamente por las diferencias en la ingesta dietética de diversos nutrientes, se observa que los pacientes con miopía presentan concentraciones sanguíneas de vitamina D más bajas en comparación con los individuos no miopes.	4b
J. Willem L. Tideman	2016	Países Bajos	Estudio transversal	2666 sujetos	Los niveles séricos de 25(OH)D_3 se correlacionaron de forma inversa con la longitud axial ocular (AL), de modo que los bajos niveles de esta vitamina D se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar miopía. Esta relación parece ser independiente del tiempo que los pacientes pasan al aire libre.	4a
Seyhan Yazar	2014	Australia	Estudio transversal	946 sujetos	Los participantes con miopía presentaron concentraciones significativamente más bajas de 25(OH)D_3. La prevalencia de miopía fue significativamente mayor en los individuos con deficiencia de vitamina D en comparación con aquellos que tenían niveles suficientes de esta vitamina.	4a
Jin Woo Kwon	2017	Corea del Sur	Estudio transversal	15.126 sujetos	Los bajos niveles séricos de 25(OH)D_3 y un menor tiempo de exposición solar diaria podrían estar asociados de forma independiente con una mayor prevalencia de miopía en adultos coreanos. Estos datos sugieren que la vitamina D podría contribuir de manera directa en el desarrollo de la miopía.	4a

Primer autor	Años	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Katie M. Williams	2016	Europa, incluidos Noruega, Estonia, Reino Unido, Francia, Italia, Grecia y España.	Estudio transversal	3168 sujetos	No se hallaron asociaciones independientes entre la miopía y las concentraciones séricas de vitamina D_3, ni tampoco con polimorfismos genéticos vinculados al metabolismo de la vitamina D. Por lo tanto, no se encontró evidencia concluyente que respalde un papel causal directo de la vitamina D en el riesgo de miopía.	4a
Ina Olmer Specht	2020	Dinamarca	Estudio de casos y controles	457 sujetos miopes y 1280 sujetos emétropes	No se observó un mayor riesgo de miopía en relación con los bajos niveles neonatales de $25(OH)D_3$, y tampoco se encontró una variación a lo largo de las estaciones del año en el riesgo de desarrollar miopía.	4a
Byung J Jung	2020	Corea del Sur	Estudio transversal	25.199 sujetos	El nivel sérico de $25(OH)D_3$ se asoció inversamente con la miopía en adultos coreanos.	4a
Hung-Da Chou	2021	China	Estudio prospectivo, transversal	99 Niños prematuros	Entre los niños prematuros con o sin retinopatía del prematuro (ROP), un mayor tiempo de exposición al aire libre se asoció a un menor riesgo de desarrollar miopía. Sin embargo, la concentración sérica de $25(OH)D_3$ no se relacionó con la miopía, a pesar de que una alta proporción de los participantes presentaba niveles insuficientes de esta vitamina.	4a
Gareth Lingham	2021	Australia	Estudio de cohorte longitudinal multigeneracional	1260 sujetos	La miopía en adultos jóvenes mostro una asociación más significativa con los niveles séricos de $25(OH)D_3$ medidos recientemente, un biomarcador que refleja el tiempo de exposición solar.	3a
Sang Beom Han	2019	Corea del Sur	Estudio transversal	3398 sujetos	Concentraciones séricas de $25(OH)D_3$ más bajas (<9 ng/mL) se asociaron a una mayor prevalencia tanto de miopía como de miopía de alto grado. Por el contrario, niveles séricos de $25(OH)D_3$ ≥9 ng/ml se relacionaron de forma significativa con una menor prevalencia de alta miopía en los participantes con actividades que requieren enfocar la vista a corta distancia ≥3 h/día, aunque este efecto no fue significativo para la miopía y la miopía de bajo grado.	4a
Fan Gao	2021	China	Estudio transversal	186 sujetos	Los niños con mayores niveles séricos de $25(OH)D_3$ presentan una menor prevalencia de miopía de moderada a alta.	4a
Gareth Lingham	2019	Australia	Estudio transversal	4112 sujetos	Los niveles de vitamina D no están relacionados con el riesgo de miopía en adultos.	4a

Primer autor	Años	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Ho Sik Hwang	2018	Corea del Sur	Estudio transversal	11.703 sujetos	El nivel sérico de 25(OH)D_3 (OR, 0,97 por 1 ng/ml) mostró un efecto protector contra la alta miopía	4a
Harb Elise N	2021	Estados Unidos	Estudio transversal	4838 sujetos	No se observó una correlación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y los errores refractivos esféricos equivalentes.	4a
Didik Wahyudi	2020	Indonesia	Estudio pre-post no aleatorizado	80 sujetos	La suplementación con vitamina D y la exposición a la luz solar podrían aumentar la 25-hidroxivitamina D sérica, disminuir la miopía e inhibir la progresión de la miopía.	8/12*
Li Xiaoman	2022	China	Estudio transversal	294 niños de zonas bajas y 89 niños de zonas altas	No existe asociación entre la concentración sérica de 25(OH)D y la miopía en niños chinos de 6 a 14 años.	4a

*Herramienta de evaluación de calidad del NIH para estudios antes-después (pre-post) sin grupo control; **#** LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, donde la calificación de los estudios sigue las directrices de LEYENDA.

Tal y como se muestra en la **Tabla 1**, la asociación entre los niveles de vitamina D y la miopía es inconsistente en los estudios transversales. Numerosos estudios sugieren que los niveles séricos de $25(OH)D_3$ se correlacionan de forma inversa con la presencia de miopía, lo que apuntaría a un posible efecto protector de la vitamina D frente al desarrollo de esta condición refractiva **[39, 41-44, 47, 50, 51, 53, 55]**. No obstante, varios estudios de casos y controles realizados en Australia **[52]**, Dinamarca **[46]** y Estados Unidos **[54]** encontraron que el riesgo de miopía no está relacionado con los niveles de vitamina D en el período neonatal.

No obstante, es importante distinguir la relación de causalidad entre la vitamina D y la miopía. Un amplio estudio de cohorte longitudinal encontró que los niveles de $25(OH)D_3$ se correlacionaban con el tiempo reportado de exposición al aire libre; sin embargo, no se halló evidencia de que los niveles séricos de vitamina D de los participantes se asociaran de manera independiente con la miopía **[40]**. Otro estudio en niños prematuros también sugirió que una mayor exposición al aire libre se asociaba con un menor riesgo de miopía, a pesar de que las concentraciones séricas de $25(OH)D_3$ no se relacionaron directamente con la miopía **[48]**. No obstante, un estudio perspectivo realizado en Australia mostró que el vínculo entre miopía y los niveles actuales de $25(OH)D_3$ resultó ser más evidente en la población de adultos jóvenes evaluada. Por lo que las concentraciones más recientes de vitamina D reflejaron de manera indirecta el tiempo que los participantes pasaron expuestos a la luz natural **[49]**.

Nuestro metaanálisis encontró que el riesgo de miopía se relaciona de manera inversa con las concentraciones sanguíneas de $25(OH)D_3$, después de ajustar los modelos estadísticos por la exposición a la luz solar o el tiempo dedicado a actividades al aire libre. Sin embargo, esta relación no fue significativa en individuos menores de 18 años **[57]**. Los polimorfismos genéticos del metabolismo de la vitamina D podrían afectar el desarrollo de la miopía. Un estudio reportó la asociación del polimorfismo rs2853559 en el gen del receptor de vitamina D (VDR) con la miopía **[58]**. No obstante, los resultados de otros estudios sugirieron que la influencia del metabolismo de la vitamina D en la miopía podría ser insignificante **[42, 45, 59]**. Nuestro metaanálisis indicó que los polimorfismos en el gen VDR no se relacionan con la miopía **[57]**. Por otro lado, estudios en animales demostraron que la luz ultravioleta (LV, λ = 360-400 nm) puede suprimir la progresión de la miopía, mientras que no se observaron efectos terapéuticos con la radiación UVB (λ = 290-315 nm) **[60]**, lo que sugiere que la exposición a UVB y la síntesis endógena de vitamina D podrían no tener un efecto protector sobre la progresión de la miopía.

En conclusión, de acuerdo a la evidencia científica disponible, si bien se ha observado una asociación inversa entre la concentración sérica de $25(OH)D_3$ y el riesgo de miopía, es poco probable que la vitamina D tenga un efecto protector directo sobre la progresión de la miopía. En su lugar, los niveles de vitamina D podrían actuar simplemente como un biomarcador de la exposición a actividades al aire libre.

3.3. Degeneración Macular Relacionada con la Edad (AMD)

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una enfermedad crónica, progresiva y degenerativa que representa una de las principales causas de ceguera central en la población mayor de 60 años a nivel mundial **[61,62]**. Los procesos de

oxidación, inflamación y angiogénesis contribuyen a la patogénesis de la AMD, lo que conlleva a la disfunción del epitelio pigmentario de la retina (RPE) **[63]**, la membrana de Bruch y los capilares coroideos **[64]**. En una retina envejecida, la activación del sistema del complemento **[65,66]** y de la vía de activación de los macrófagos residentes en el tejido (microglía retiniana) **[67]** finalmente provoca daño y acumulación de proteínas, así como la degeneración del RPE **[68]**. La angiogénesis, a menudo desencadenada por el estrés oxidativo y las reacciones inflamatorias, influye en el desarrollo y la progresión de la variante exudativa de la AMD, lo que puede conducir a un deterioro visual grave y permanente.

Los resultados de estudios realizados en células y modelos animales han demostrado que la vitamina D puede proteger a las células o reducir el estrés oxidativo **[69-71]**. La vitamina D desempeña un papel antiinflamatorio en enfermedades inflamatorias crónicas, al disminuir la proliferación de las células T y la producción de agentes proinflamatorios **[72,73]**. Por otro lado, la vitamina D ha mostrado un efecto inhibidor sobre la vía de señalización de la angiogénesis **[74,75]**, lo cual podría tener un papel protector en el desarrollo y/o progresión de la variante exudativa de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Por su parte, Morrison et al., estudiaron las variantes genéticas de la enzima catabolizadora de vitamina D, CYP24A1, y reportaron que ciertos polimorfismos (rs1570669, rs1570670, rs2274130, rs2296239 y rs4809957) se asociaron con un menor riesgo de padecer AMD **[76]**.

La (**Tabla 2**) resume los estudios sobre la vitamina D y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Los estudios de casos y controles con tamaños de muestra pequeños sugieren que los pacientes con AMD suelen presentar niveles relativamente bajos de vitamina D sérica **[77-87]**, a excepción de un estudio realizado en Irán, que no encontró una correlación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la AMD **[79]**. Sin embargo, esta asociación parece cambiar en los estudios transversales con muestras más amplias. Los estudios poblacionales realizados en Francia **[88]**, Estados Unidos **[89,90]** e Israel **[91]** no respaldaron una función específica de la vitamina D en la AMD, pero la vitamina D podría tener un efecto diferente en poblaciones específicas. Un análisis de una muestra de 1.313 participantes estadounidenses indicó que las altas concentraciones séricas de $25(OH)D_3$ podrían proteger contra la AMD temprana en mujeres menores de 75 años **[92]**, mientras que otro estudio estadounidense respaldó la idea de que los niveles séricos de vitamina D se asociaban de forma inversa con la AMD temprana, pero no con la AMD avanzada **[93]**. Un estudio coreano con 17.045 participantes encontró que un alto nivel de vitamina D se asociaba de forma inversa con la AMD avanzada en hombres, pero no en mujeres **[94]**. Se halló que la deficiencia de vitamina D en la población europea se asociaba con la AMD neovascular, pero el odds ratio ajustado fue pequeño y no puede descartar la presencia de factores de confusión residuales **[95]**.

Tabla 2. Resumen de estudios relacionados con la degeneración macular asociada a la edad (AMD)

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Audrey Cougnard-Grégoire	2018	Corea del Sur	Estudio de casos y controles	32 AMD temprana, 30 AMD avanzada y 34 controles sanos	La deficiencia de vitamina D sérica se asocia a un aumento del riesgo de AMD temprana, con una significación estadística cercana al umbral [odds ratio (OR) = 3,59; intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,95-13,58; p = 0,060]. Además, la deficiencia de vitamina D se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de AMD avanzada (OR = 3,61; IC95% 1,04-12,51; p = 0,043). En los 2 subgrupos de AMD avanzada, la deficiencia de vitamina D sérica solo aumentó significativamente el riesgo en los pacientes con fibrosis subretiniana (OR = 7,54; IC95% 1,34-42,51), pero no en aquellos sin fibrosis subretiniana (OR = 1,89; IC95% 0,40-8,92).	4a
Shelley Day	2017	Europa (Noruega, Estonia, Reino Unido, Francia, Italia, Grecia, España)	Estudio transversal	2209 AMD temprano, 150 AMD avanzada y 104 nvAMD	No se encontró una asociación lineal entre los niveles de 25(OH)D y la AMD temprana, avanzada o la AMD neovascular. Sin embargo, el estado de deficiencia de vitamina D se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de AMD neovascular (odds ratio ajustado, 1,27; intervalo de confianza del 95%, 1,1-1,45; p < 0,0001). Por el contrario, no se observó asociación entre el estado de insuficiencia o deficiencia de vitamina D y el riesgo de AMD temprana o avanzada.	4b
S Golán	2015	Estados Unidos	Estudio transversal	913 sujetos	En el caso de las mujeres con deficiencia de vitamina D (<12 ng/mL), las probabilidades de padecer AMD eran 6,7 veces mayores (IC del 95 %, 1,6-28,2).	4b
Alix Graffe	2019	Estados Unidos	Estudio prospectivo	1225 sujetos	Concentraciones altas de 25(OH)D_3, aproximadamente por encima de 70 nM, podrían estar asociadas con una disminución del riesgo de desarrollar AMD temprana.	4b
Rezvan Hashemi	2017	Estados Unidos	Estudio transversal	9734 sujetos	El odds ratio ajustada (IC95%) para AMD temprana en aquellos con estado de vitamina D adecuado (≥75 nmol/L) en comparación con deficiente (<30 nmol/L) fue de 0,94 (0,59-1,50), con una p de tendencia = 0,86. Por lo tanto, el estado de vitamina D no se asoció de forma significativa con el riesgo de AMD temprana en esta cohorte de pacientes.	4b
Sujit Itty	2011	Estados Unidos	Estudio transversal	1313 sujetos	Los niveles séricos de 25(OH)D se asociaron con una disminución del riesgo de degeneración macular temprana (AMD) en mujeres menores de 75 años,	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					y un aumento del riesgo en mujeres de 75 años o más. Las mujeres menores de 75 años con concentraciones más altas de 25(OH)D_3 en suero (quintil 5 vs. quintil 1) tuvieron un 48% menos de probabilidades de desarrollar AMD temprana (OR 0,52; IC 95% 0,29-0,91; p tendencia = 0,02). Por el contrario, en mujeres de 75 años o más, las mayores concentraciones de 25(OH)D_3 se asociaron con un aumento del 76% en las probabilidades de AMD temprana (OR 1,76; IC 95% 0,77-4,13; p tendencia = 0,05). Estos hallazgos sugieren que las concentraciones séricas elevadas de 25(OH)D_3 podrían tener un efecto protector contra la AMD temprana, pero solo en mujeres menores de 75 años.	
Emrah Kan	2011	Estados Unidos	Estudio transversal	100 sujetos (50 parejas de hermanos)	Al comparar los niveles séricos de 25(OH)D entre hermanos afectados y no afectados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,22). Si bien los niveles séricos de 25(OH)D_3 tendían a ser más elevados en los individuos no afectados en comparación con sus hermanos afectados, esta diferencia no alcanzó significación estadística.	4a
Kim Eun Chul	2007	Estados Unidos	Estudio transversal	7752 sujetos	Se observó una asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de degeneración macular temprana (AMD), pero no con la AMD avanzada. La (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC) para AMD temprana en los participantes del quintil más alto versus el quintil más bajo de vitamina D sérica fue de 0,64 (IC 95%, 0,5-0,8; p tendencia <0,001).	4a
Kyoung Lae Kim	2013	Dinamarca	Estudio transversal	178 sujetos	Al evaluar los diferentes estadios de AMD según la clasificación CARMS, los niveles plasmáticos de 25(OH)D fueron comparables. Sin embargo, en la etapa CARMS 5, la presencia de fibrosis subretiniana se asoció con concentraciones significativamente más bajas de 25-hidroxivitamina D en comparación con la ausencia de fibrosis subretiniana (47,2 nmol/L vs. 75,6 nmol/L, p < 0,001). Además, los pacientes en la etapa CARMS 5 con fibrosis subretiniana tuvieron una mayor probabilidad de presentar niveles insuficientes de 25-hidroxivitamina D en comparación con los pacientes sin fibrosis subretiniana (p = 0,006).	4ª
Gareth J. McKay	2020	Estados Unidos	ECA	25.871 sujetos	Ni la suplementación con vitamina D_3 ni la suplementación con ácidos grasos omega-3 de origen marino tuvieron un efecto significativo sobre la incidencia o progresión de la degeneración macular (AMD).	4ª

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Amy E. Millen	2017	Francia	Estudio de cohorte prospectivo	2146 sujetos	En comparación con el quintil más alto y más bajo de ingesta dietética de vitamina D, tras ajustar por otros factores de confusión, se observó un menor riesgo de progresión a degeneración macular avanzada (AMD) avanzada y AMD neovascular (NV) (para AMD avanzada: razón de riesgo [HR]: 0,60; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,43-0,83; p tendencia = 0,0007; para NV: HR: 0,59; IC 95%: 0,39-0,89; p tendencia = 0,005), pero no para AMD geográfica atrófica (GA) (HR: 0,83; IC 95%: 0,53-1,30; p tendencia = 0,35). Cuando se consideró el uso de suplementos, se observó un efecto preventivo o protector, pero no fue estadísticamente significativo. Una dieta alta en vitamina D podría prevenir o retrasar la progresión específicamente a la forma neovascular de AMD avanzada (nvAMD).	4a
Amy E. Millen	2016	Japón	Estudio de casos y controles	161 pacientes con AMD neovascular y 369 controles sanos	El análisis de regresión logística demostró que una baja ingesta de vitamina D se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar degeneración macular avanzada (AMD) de tipo neovascular (valor de p para la tendencia = 0,002 en el caso de la vitamina D). Por el contrario, una alta ingesta dietética de vitamina D se asocia con una reducción del riesgo de padecer AMD.	3a
Amy E. Millen	2011	Francia	Estudio transversal	311 sujetos	Se observó que los bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se asociaron con una disminución de la agudeza visual.	4a
Amy E. Millen	2021	Turquía	Estudio retrospectivo	114 pacientes con AMD y 102 controles sanos	Los pacientes con diagnóstico de degeneración macular relacionada con la edad presentaron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en comparación con el grupo control (valor de p < 0,001). De igual manera, se observaron niveles notablemente disminuidos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad en estadios avanzados, lo que sugiere una correlación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de esta enfermedad ocular.	4a
Margaux A. Morrison	2020	Egipto	Estudio transversal	222 pacientes con artrosis primaria (46 con AMD, 176 sin AMD)	Una menor ingesta de vitamina D se asoció significativamente con la aparición de AMD en pacientes con artrosis primaria.	4b
Niyati Parekh	2019	Italia	ECA	30 AMD intermedia	En pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) en estadio intermedio, la suplementación con Macuprev® (que contiene 800 UI de vitamina D_3) ha demostrado aumentar la función de los elementos pre-	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					ganglionares de la mácula, sin que se observen cambios ultraestructurales asociados a nivel de la retina y la coroides.	
Amardeep Singh	2011	Estados Unidos	Series de casos	184 parejas de gemelos varones caucásicos	Se observó que los gemelos con una mayor ingesta dietética de vitamina D presentaban una degeneración macular relacionada con la edad (AMD) de menor gravedad (p = 0,01) y un tamaño de drusas más pequeño (p = 0,05), en comparación con sus hermanos gemelos, ajustado por factores de confusión como el tabaquismo y la edad.	4b
William G. Christen	2015	Francia	Estudio transversal	91 sujetos	Los pacientes con deficiencia de vitamina D (n = 11) presentaron un grosor medio del complejo de células ganglionares (GCC) significativamente menor en comparación con los pacientes sin deficiencia de vitamina D (72,1 ± 7,4 µm versus 77,5 ± 7,5 µm, valor de p = 0,028).	9/9* (RoB)
Bénédicte MJ Merle	2022	España	Estudio transversal	93 pacientes con AMD y 93 controles sanos	Los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) presentaron niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) estadísticamente más bajos en comparación con los controles sanos (p < 0,05). Sin embargo, los niveles séricos de 25(OH)D en las diferentes etapas y subtipos de AMD (temprana, intermedia, atrófica avanzada y neovascular avanzada) no mostraron diferencias estadísticamente significativas.	3a
Aya Aoki	2018	Corea del Sur	Estudio de casos y controles	32 AMD temprana, 30 AMD avanzada y 34 controles sanos	La deficiencia de vitamina D sérica se asoció con un aumento parcialmente significativo del riesgo de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) temprana [odds ratio (OR) = 3,59; intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0,95-13,58; p = 0,060]. Por otro lado, la deficiencia de vitamina D se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de AMD avanzada (OR = 3,61; IC 95% 1,04-12,51; p = 0,043). Al analizar los subtipos de AMD avanzada, se encontró que la deficiencia de vitamina D sérica solo aumentaba significativamente el riesgo en pacientes con fibrosis subretiniana (OR = 7,54; IC 95% 1,34-42,51), pero no en aquellos con AMD avanzada sin fibrosis subretiniana (OR = 1,89; IC 95% 0,40-8,92).	4a
Olivier Beauchet	2017	Europa (Noruega, Estonia, Reino Unido, Francia, Italia, Grecia, España)	Estudio transversal	2209 AMD temprana, 150 AMD avanzada y 104 nvAMD	No se observó una asociación lineal entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) temprana, AMD avanzada o la variante neovascular (nvAMD). Sin embargo, el estado de deficiencia de vitamina D se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de nvAMD (odds ratio ajustado, 1,27; intervalo de confianza del 95%, 1,1-1,45; p < 0,0001). Por el	3a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					contrario, no se encontró asociación entre el estado de insuficiencia o deficiencia de vitamina D y el riesgo de AMD temprana o avanzada.	
Naciye Kabataş	2015	Estados Unidos	Estudio transversal	913 sujetos	En el caso de las mujeres con deficiencia de vitamina D (<12 ng/mL), las probabilidades de padecer AMD eran 6,7 veces mayores (IC del 95 %, 1,6-28,2).	4a
Marwa Yahia Mahgoub	2019	Estados Unidos	Estudio prospectivo	1225 sujetos	Las concentraciones altas de 25(OH)D_3, aproximadamente >70 nM, pueden estar asociadas con menores probabilidades de aparición temprana de AMD.	4a
Mariacristina Parravano	2017	Estados Unidos	Estudio transversal	9734 sujetos	El OR ajustado (IC del 95 %) para AMD temprana entre aquellos con un estado de vitamina D adecuado (=75 nmol/L) en comparación con deficiente (<30 nmol/L) fue de 0,94 (0,59–1,50), *p* -tendencia = 0,86. El estado de vitamina D no se asoció con AMD temprana en esta muestra de cohorte.	8/9* (RoB)
Johanna M. Seddon	2011	Estados Unidos	Estudio transversal	1313 sujetos	El 25(OH)D sérico se asoció con una disminución de las probabilidades de AMD temprana en mujeres menores de 75 años y un aumento de las probabilidades en mujeres de 75 años o más (OR para el quintil 5 frente al 1, 0,52; IC del 95 %, 0,29-0,91; *p* para la tendencia = 0,02 y OR, 1,76; IC del 95 %, 0,77-4,13; *p* para la tendencia = 0,05, respectivamente). Las concentraciones altas de 25(OH)D_3 sérica pueden proteger contra la AMD temprana en mujeres menores de 75 años.	4a
Mathieu Uro	2011	Estados Unidos	Estudio transversal	100 sujetos (50 parejas de hermanos)	Al comparar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) entre hermanos afectados y no afectados por la enfermedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,22). Si bien los niveles séricos de 25(OH)D3 tendieron a ser más altos en los individuos no afectados en comparación con sus hermanos afectados, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.	3a
Pérez Serena	2007	Estados Unidos	Estudio transversal	7752 sujetos	Los niveles séricos de vitamina D se asociaron inversamente con la AMD temprana, pero no con la AMD avanzada. La razón de posibilidades (OR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC) para la AMD temprana entre los participantes en el quintil más alto frente al más bajo de vitamina D sérica fue de 0,64 (IC del 95 %, 0,5-0,8; tendencia *p* <0,001).	3a

nvAMD = degeneración macular relacionada con la edad, variante no vascular; * La herramienta EPOC (Effective Practice and Organisation of Care) para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados; **#** LEYENDA para la calificación de estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales, siguiendo las pautas de la LEYENDA.

Sin embargo, los estudios prospectivos no han encontrado una asociación estable entre la vitamina D y el riesgo de desarrollar degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En un amplio estudio de cohorte prospectivo con 2.146 participantes y un seguimiento medio de más de 9 años, una alta ingesta dietética de vitamina D se asoció significativamente con un 40% menor riesgo de progresión a AMD avanzada **[99]**. Sin embargo, recientemente, un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y a nivel nacional, encontró que la suplementación con vitamina D no tuvo un efecto significativo sobre la incidencia o progresión de la AMD en personas sanas **[98]**. En este ensayo, 25.871 participantes con una edad media de 67,1 años fueron divididos en cuatro grupos, que recibieron suplementos de vitamina D (2.000 UI/día), ácidos grasos omega-3 (1 g/día), una combinación de ambos y placebo, respectivamente. Después de un período de seguimiento de 5,3 años, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia o progresión de la AMD en comparación con los valores iniciales **[98]**. Este estudio presentaba limitaciones, como la falta de agrupación por manifestaciones clínicas de la AMD, un período de seguimiento relativamente corto para una enfermedad crónica y debido a que el estudio se basaba en la declaración de los participantes sobre el diagnóstico de AMD, esto generó inconsistencias con los dos estudios previos **[98,104]**.

En resumen, los estudios transversales sugieren que la vitamina D podría tener un efecto protector contra el desarrollo de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), pero este efecto es limitado o quizás solo funcione en una población específica. Además, la evidencia de los estudios de cohorte prospectivos ha demostrado que la suplementación continua de vitamina D no parece disminuir los riesgos de AMD a lo largo de varios años.

3.4. Glaucoma

El glaucoma, una de las principales causas de ceguera irreversible, pertenece a un grupo de neuropatías ópticas que implican la muerte de las células ganglionares de la retina (RGC) y la pérdida de sus axones **[105,106]**. Dos estudios transversales realizados en Corea del Sur han informado que la deficiencia de vitamina D se asocia con el glaucoma **[107,108]**. De manera similar, un estudio chino encontró que la deficiencia de vitamina D, junto con la presencia del alelo 'B' de BsmI y el alelo 't' de TaqI del gen del receptor de vitamina D (VDR), son factores de riesgo relevantes para el desarrollo de glaucoma **[109]**. Otros estudios llevados a cabo en Francia **[110]**, Croacia **[111]**, Estados Unidos **[112,113]** y Turquía **[114]** también han demostrado que los pacientes con glaucoma presentan niveles más bajos de vitamina D sérica en comparación con los sujetos control sanos **[115]**. Sin embargo, otro estudio de casos y controles realizado en Turquía no encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D sérica entre los pacientes con glaucoma y los sujetos control **[115]**. De manera similar, un reciente estudio a gran escala realizado en Estados Unidos mostró que la ingesta dietética, el consumo de suplementos y los niveles séricos de vitamina D no se relacionan de manera significativa con el riesgo de padecer glaucoma **[116]**. Es importante destacar que la etnia puede contribuir a la patogénesis del glaucoma, lo que da lugar a diferentes conclusiones entre estos estudios **[117]**. La mayor parte de la literatura científica ha reportado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el glaucoma, encontrando que los pacientes con glaucoma presentan concentraciones más bajas de vitamina D en comparación con el grupo control **[108-111, 114]**. Sin embargo, no se han encontrado hallazgos sobre la relación entre los

niveles de vitamina D y la gravedad del glaucoma. De hecho, se ha observado que mayores niveles de vitamina D se asocian con un menor riesgo de desarrollar glaucoma (cuarto quintil versus primer quintil, OR 0.713, intervalo de confianza del 95%, 0.520 a 0.979) **[108]**. Únicamente un estudio con limitaciones no reportó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D entre el grupo de pacientes con glaucoma y el grupo control **[108]**; se observó una disminución significativamente mayor de vitamina D únicamente en pacientes con glaucoma avanzado **[112]**. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resumen de los estudios relacionados con el glaucoma que fueron incluidos.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Einar Andreas Krefting	2013	Noruega	1. Casos y controles anidados; 2. Ensayo de intervención controlado aleatorio	1. Grupo con niveles séricos bajos de vitamina D3: 87 participantes; Grupo control sano (con niveles séricos altos de vitamina D3): 42 participantes 2. Grupo de suplementación con vitamina D: 39 participantes; Grupo placebo: 39 participantes	La presión intraocular (IOP) en los 87 participantes con niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (media de 40,1 ± 12,9 nmol/L) no difirió significativamente de la presión intraocular en los 42 participantes con niveles séricos altos de 25(OH)D (media de 85,1 ± 14,0 nmol/L) (15,9 ± 3,3 mmHg versus 15,6 ± 3,1 mmHg, p = 0,56, prueba t independiente). No se encontraron asociaciones entre los niveles séricos de 25(OH)D_3 y la presión intraocular, y la administración de suplementos de vitamina D_3 a los participantes con niveles bajos de 25(OH)D_3 no afectó la presión intraocular.	9/9* (RoB)
Yoo Tae Keun	2014	Corea del Sur	Diseño de estudio transversal	290 pacientes con POAG, 410 sospechosos de glaucoma y 5394 controles sanos	Se observó una asociación en forma de J invertida entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D_3 (25(OH)D_3) y el riesgo de glaucoma de ángulo abierto (OAG), con un riesgo significativamente mayor en los niveles más bajos de 25(OH)D_3.	4[a]
Aurélien Goncalves	2015	Francia	Caso- Control	99 POAG graves, 51 POAG moderados y 164 controles sanos	Se observó que la disminución en la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD) se asoció con el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de 25OHD entre los pacientes con POAG de gravedad moderada y severa.	4[a]
Hyun Tae Kim	2016	Corea del Sur	Estudio transversal retrospectivo	1627 glaucoma y 12.1704 controles sanos	En el análisis de regresión logística multivariable ajustado, el odds ratio de glaucoma en el cuarto quintil de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) fue significativamente menor que el del primer quintil en mujeres (odds ratio, 0,713; intervalo de confianza del 95%, 0,520 a 0,979). Unos niveles más bajos de 25(OH)D se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de glaucoma en mujeres, en comparación con niveles más altos de 25(OH)D.	4[a]
Yingjuan Lv	2016	China	Estudio de casos y controles en un hospital	71 POAG y controles sanos	Los niveles séricos de 1α,25-dihidroxivitamina D_3 en los controles sanos que presentaban la misma edad fueron significativamente más elevados en comparación con los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (POAG) ($p < 0,001$). La deficiencia de vitamina D y la presencia del alelo 'B' del polimorfismo BsmI y del alelo 't' del	2a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					polimorfismo TaqI se identificaron como factores de riesgo relevantes para el desarrollo de POAG.	
Željka Vuković Arar	2016	Croacia	Caso- Control	20 pacientes con POAG y 20 controles sanos	Los niveles séricos de vitamina D fueron estadísticamente significativos más bajos en los pacientes con glaucoma en comparación con el grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de presión intraocular (IOP) entre los pacientes con glaucoma y los sujetos control.	2ª
Radha Ayyagari	2019	Estados Unidos	Caso- Control	357 pacientes con POAG y 178 controles sanos	Los pacientes con glaucoma en estadío avanzado presentaron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en comparación con los pacientes con glaucoma en etapa temprana y los sujetos sanos del grupo control. Los niveles medios (intervalo de confianza del 95% [IC]) de vitamina D en el grupo control (8,02 ± 6,19 pg/mL) y en el grupo con glaucoma de fenotipo temprano (7,56 ± 5,74 pg/mL) fueron significativamente (p = 0,0117) o mostraron una tendencia a ser significativamente (p = 0,0543) más altos en comparación con los niveles observados en los sujetos con el fenotipo de glaucoma avanzado (6,35 ± 4,76 pg/mL).	2ª
Seyhan Dikci	2019	Turquía	Estudio prospectivo, transversal	31 glaucomas PEX, 34 síndromes PEX y 43 controles sanos	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de vitamina D entre el grupo con síndrome de pseudoexfoliación (PEX)/glaucoma y el grupo control. Sin embargo, los niveles séricos de vitamina D fueron más bajos en el grupo con síndrome de PEX y glaucoma en comparación con el grupo control.	3b
K. Atalay	2019	Turquía	Estudio prospectivo, transversal	29 XFG, 77 POAG y 33 controles sanos	Los niveles medios de vitamina D muestran una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo con POAG (p = 0,015)	3ª
Yongwun Cho	2021	Corea del Sur	Caso- Control	25 OAG y 90 controles sanitarios	Los pacientes con glaucoma de ángulo abierto (OAG) presentaron concentraciones significativamente más bajas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en el humor acuoso en comparación con los pacientes del grupo control.	4ª
Timur Ekiz	2016	Estados Unidos	Caso- Control	23 glaucomas PEX y 46 controles sanos	Si bien los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación ocular presentan baja densidad mineral ósea y bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], la densidad mineral ósea y los niveles	2b

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					de 25(OH)D no parecen estar asociados con el síndrome de pseudoexfoliación ocular en nuestra población de estudio.	
Tolga Kocaturk	2019	Turquía	Diseño de estudio transversal	120 sujetos	Los valores de (IOPg) fueron significativamente más altos en los casos de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, las diferencias en la biomecánica corneal de los pacientes con deficiencia de vitamina D no fueron estadísticamente significativas.	3b

*La herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Práctica Efectiva y Organización de la Atención (EPOC) para ensayos clínicos aleatorizados; # LEYENDA para la evaluación de estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales, donde la calificación de los estudios sigue las pautas establecidas en la LEYENDA.

La presión intraocular (IOP) elevada es un factor de riesgo importante para el desarrollo del glaucoma. En un estudio realizado en primates no humanos, el tratamiento con vitamina D moduló la expresión de genes que regulan la IOP, lo que resultó en una disminución de la IOP de manera dependiente de la dosis **[121]**. Sin embargo, un estudio en humanos no encontró asociación entre los niveles séricos de $25(OH)D_3$ y la IOP, ni cambios significativos en los niveles de IOP de los participantes después de recibir suplementos orales de vitamina D (20,000 UI dos veces por semana) en comparación con el grupo placebo **[118]**. Esta aparente contradicción podría deberse a que la ingesta oral de vitamina D puede disminuir su disponibilidad a nivel ocular. De hecho, se ha observado que los pacientes con glaucoma presentan concentraciones más bajas de 25(OH)D en el humor acuoso **[119]**, y que los valores de IOP son más elevados en casos de deficiencia de vitamina D **[120]**. Se requieren más estudios para determinar si la vitamina D puede ser una intervención potencial para el tratamiento del glaucoma, especialmente mediante la evaluación de diferentes enfoques de suplementación.

Algunos estudios han identificado a la vitamina D como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma; sin embargo, el papel que desempeña la vitamina D en relación con esta enfermedad sigue siendo incierto. Además del mecanismo de la presión intraocular (IOP) elevada, la vitamina D podría influir en el estrés oxidativo debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. En un estudio in vivo, el $1,25(OH)_2D_3$ mejoró los efectos del estrés oxidativo causado por la toxicidad inducida por peróxido de hidrógeno en células del epitelio pigmentario de la retina (RPE) humanas, a través de vías de señalización antioxidantes, lo que llevó a menores niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), citocinas y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) **[122]**. Otro estudio demostró que la vitamina D alteró significativamente la expresión de genes relacionados con la inflamación en el glaucoma, suprimiendo la expresión de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), la anhidrasa carbónica (CA) y la proteína Ras homóloga A (RhoA), mientras que aumentaba significativamente la expresión del precursor de la citocina A20 (CCL20) en los intestinos de ratas **[123]**. Los inhibidores de la ACE tienen un efecto neuroprotector en las neuronas de la retina cultivadas y pueden reducir la IOP en humanos **[124,125]**, mientras que los inhibidores de la CA pueden disminuir la IOP y aumentar el flujo sanguíneo en la vasculatura de la retina y el nervio óptico. La supresión de RhoA a través del tratamiento con vitamina D puede reducir la resistencia al drenaje del humor acuoso y mejorar su salida **[127,128]**. Finalmente, CCL2, una citocina sensible a la presión intraocular, influye en la regulación de la presión intraocular **[129]**.

En resumen, todos los estudios reportados hasta el momento son estudios transversales (estudios de casos y controles, y encuestas poblacionales), los cuales han sugerido que la vitamina D podría tener un efecto protector sobre el glaucoma. Sin embargo, se necesitan estudios futuros con diseños de ensayos clínicos aleatorizados para investigar la relación causal entre el glaucoma y los bajos niveles de vitamina D o la deficiencia de calcitriol.

3.5. Retinopatía Diabética (DR)

Debido a su capacidad para inhibir la neovascularización, se ha estudiado el papel de la vitamina D en el desarrollo de la retinopatía diabética (DR). Numerosos estudios observacionales han examinado la relación entre los niveles de vitamina D y la prevalencia o gravedad de la DR, encontrando la mayoría una asociación inversa, tanto

en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 **[130-165]**. Es decir, niveles más bajos de vitamina D se han relacionado con mayor riesgo y severidad de la retinopatía diabética. Sin embargo, un estudio realizado en China no encontró asociación entre la deficiencia de vitamina D y la DR después de ajustar por diversos factores de confusión, como datos demográficos, mediciones físicas, análisis de laboratorio, complicaciones relacionadas a la enfermedad, comorbilidades y medicación **[166]**. Además, otro estudio en la India sugirió una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y la diabetes tipo 2, pero no específicamente con la DR **[167]**. Tal como se muestra en la (**Tabla 4**), en general, algunos estudios han reportado una correlación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la retinopatía diabética **[130, 132-139, 152, 157, 168, 169]**. Es decir, bajos niveles de vitamina D se asociaron con mayor severidad de la retinopatía. Hallazgos similares se han encontrado en cuanto a la coexistencia de deficiencia de vitamina D y complicaciones microvasculares **[131]**, así como la asociación entre mayor gravedad de la retinopatía diabética y mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D **[133, 161, 165]** **(Tabla 4)**. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación significativa o diferencias entre pacientes con retinopatía diabética y controles sanos **[170-173]**. En cuanto a la neuropatía diabética, el consenso sobre su relación con la deficiencia de vitamina D es menor en comparación con la retinopatía. Algunos estudios sugieren que el riesgo de neuropatía es mayor en presencia de deficiencia de vitamina D **[134,137]**, pero también hay hallazgos contradictorios con una evidencia limitada. Se requieren más investigaciones al respecto.

Tabla 4. Resumen de los estudios relacionados con la retinopatía diabética que fueron incluidos.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Hülya Aksoy	2000	Turquía	Estudio transversal	20 pacientes con DM sin DR, 15 pacientes con DM con BDR, 14 pacientes con pre-DM con PDR, 17 pacientes con DM con PDR y 20 controles sanos	Se observó una relación inversa entre la gravedad de la retinopatía diabética, la neovascularización y las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D_3$], siendo las más bajas en la retinopatía diabética proliferativa (PDR) y las más altas en los pacientes diabéticos sin retinopatía. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D_3$ disminuyeron a medida que aumentaba la severidad de la retinopatía diabética. Solo las concentraciones medias de $1,25(OH)_2D_3$ no fueron estadísticamente diferentes entre la retinopatía diabética no proliferativa (NDR) y la retinopatía diabética de fondo (BDR), ni entre la pre-PDR y la PDR ($p > 0,05$). Las concentraciones medias de $1,25(OH)_2D_3$ fueron estadísticamente diferentes entre los demás grupos ($p < 0,05$).	3a
Atsushi Suzuki	2006	Japón	Estudio descriptivo	581 pacientes con diabetes tipo 2 y 51 controles sanos	Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [$25(OH)D_3$] se asociaron de manera estadísticamente significativa con los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($p = 0,013$) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, las complicaciones microvasculares y el tratamiento con insulina en pacientes con DM2 se asociaron con la coexistencia de hipovitaminosis D, a pesar de que los niveles séricos de creatinina fueran inferiores a 2,0 mg/dl.	4a
Harleen Kaur	2011	Australia	Estudio transversal	517 pacientes con diabetes tipo 1	La deficiencia de vitamina D se asocia con una mayor prevalencia de retinopatía diabética en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). En el análisis de regresión logística, la presencia de retinopatía diabética se asoció de manera estadísticamente significativa con la deficiencia de vitamina D (razón de posibilidades 2,12 [intervalo de confianza del 95%: 1,03-4,33]), la duración de	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					la diabetes (razón de posibilidades 1,13 [intervalo de confianza del 95%: 1,05-1,23]) y los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (razón de posibilidades 1,24 [intervalo de confianza del 95%: 1,02-1,50]).	
Christel Joergensen	2011	Dinamarca	Estudio observacional prospectivo	227 pacientes con diabetes tipo 1	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la deficiencia grave de vitamina D se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR no ajustado 2,0 [0,9-4,4], *p* = 0,1 y HR 2,7 [1,1-6,7], *p* = 0,03, respectivamente), pero no el desarrollo de complicaciones microvasculares en el ojo (HR 1,1 [0,7-1,7], *p* = 0,8) y el riñón (HR no ajustado 1,1 [0,5-2,4], *p* = 0,8 y HR 1,3 [0,3-5,4], *p* = 0,7, respectivamente).	3a
Patricia A. Patrick	2012	Estados Unidos	Estudio transversal	1790 sujetos	Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la retinopatía diabética y la prevalencia de deficiencia de vitamina D en el análisis de regresión no ajustado (coeficiente β = 1,3, p = 0,01) y en el análisis ajustado por edad y estado de obesidad (β = 1,2, p = 0,01), variables con relevancia clínica. Sin embargo, el análisis de regresión de estos datos no demostró una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la retinopatía y los niveles séricos de 25(OH)D_3 en el modelo no ajustado (β = -0,04, p = 0,07) ni en el modelo ajustado (β = -0,03, p = 0,13). Por lo tanto, los hallazgos fueron inconcluyentes en cuanto a la existencia de una asociación entre la severidad de la retinopatía diabética y la concentración sérica de 25(OH)D_3.	3a
John F. Payne	2012	Georgia	Estudio transversal	221 sujetos (17 sin diabetes ni enfermedades oculares; 51 sin diabetes con enfermedad ocular; 41 sin BDR; 40 NPDR; 42 PDR)	Los pacientes con diabetes mellitus presentaron concentraciones séricas de 25(OH)D significativamente más bajas en comparación con los individuos sin diabetes (22,9 ng/mL versus 30,3 ng/mL, respectivamente; p < 0,001). Los pacientes con diabetes, especialmente aquellos con retinopatía diabética proliferativa (PDR), mostraron niveles séricos de 25(OH)D más bajos en comparación con los	3a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					sujetos sin diabetes. Los niveles medios de 25(OH)D, estratificados por grupo, fueron los siguientes: sin diabetes ni enfermedad ocular = 31,9 ng/mL; sin diabetes con enfermedad ocular = 28,8 ng/mL; sin retinopatía diabética de fondo = 24,3 ng/mL; retinopatía diabética no proliferativa = 23,6 ng/mL; y PDR = 21,1 ng/mL	
Rania NAM Reheem	2013	Egipto	Estudio transversal	200 pacientes con DM con sospecha de RD (43 DMT1; 157 DMT2)	Los niveles bajos de vitamina D podrían ser un marcador de riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía diabética. La concentración sérica media de 1, 25 dihidroxi vitamina D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) fue significativamente menor en pacientes diabéticos con retinopatía que en aquellos sin retinopatía (NR) (51,4 ± 16,64 frente a 70,7 ± 15,56 pmol/L, $p < 0,001$). Hubo una correlación negativa significativa entre el nivel medio de 1, $25(OH)_2D_3$ y el grado de gravedad de la retinopatía ($p < 0,001$). Podría ser aconsejable que se realice un examen oftalmológico detallado a los diabéticos cuyas concentraciones séricas de 1, $25(OH)_2D_3$ disminuyen gradualmente. La medición de las concentraciones séricas de 1, $25(OH)_2D_3$ podría convertirse en un medio bioquímico útil para predecir la gravedad de la RD en pacientes con diabetes mellitus.	3a
Hala Ahmadieh	2013	Líbano	Estudio transversal	136 DMT2 y 74 controles	Un nivel bajo de $25(OH)D_3$ sérico fue un predictor independiente de neuropatía diabética (OR 4,5 [IC del 95 % 1,6-12]) y retinopatía diabética (OR 2,8 [IC del 95 % 2,1-8,0]) en pacientes con DM2 para vitamina D < 20 versus vitamina D ≥ 20 ng/mL después del ajuste por HbA1c, edad, tabaquismo, IMC y duración de la enfermedad.	4a
Myra Poon	2013	Australia	Estudio transversal	481 DM	La deficiencia de vitamina D (VDD) se asoció de manera independiente con un riesgo dos veces mayor de desarrollar retinopatía diabética (RD). Sin embargo, la VDD no se asoció con cambios significativos en las medidas geométricas de los vasos retinianos, lo que sugiere que la VDD podría estar involucrada en las etapas tempranas e	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					iniciales de la patogénesis de la DR, antes de que se manifiesten alteraciones vasculares retinianas evidentes.	
Jimmy D. Alele	2013	Estados Unidos	Estudio transversal	936 pacientes con diabetes tipo 2	El estado de vitamina D no tuvo un impacto significativo en la incidencia de eventos vasculares en una cohorte de ancianos con alto riesgo de diabetes. No se observaron diferencias en las probabilidades asociadas con la aparición o progresión de retinopatía o enfermedad renal en el cuartil más bajo frente al más alto de vitamina D.	4b
Naoki Shimo	2014	Japón	Estudio transversal	75 pacientes con diabetes tipo 1 (21 con VDD; 54 sin VDD)	La deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con la retinopatía en pacientes japoneses jóvenes con diabetes tipo 1. En un análisis de regresión multivariable, la duración de la diabetes (OR ajustada; 1,14, IC del 95 %; 1,02–1,27, p = 0,02) y la VDD (OR ajustada; 3,45, IC del 95 %; 1,11–10,6, p = 0,03) fueron determinantes independientes de la DR.	4a
R He	2014	China	Estudio transversal	625 pacientes con diabetes tipo 2 sin DR, 562 pacientes con diabetes tipo 2 con DR sin riesgo para la visión y 333 pacientes con diabetes tipo 2 con DR con riesgo para la visión	La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para la retinopatía diabética (OR 1,93) y la retinopatía diabética que pone en riesgo la visión (OR 2,42) (ambos p < 0,01). La prevalencia de la retinopatía diabética que pone en riesgo la visión se duplica cuando el nivel sérico de $25(OH)D_3$ es <15,57 ng/mL (odds ratio 2,38, p < 0,01).	4a
Sarita Bajaj	2014	India	Estudio observacional de casos y controles	158 pacientes con diabetes tipo 2 y 130 controles sanos	Se encontró que la deficiencia de vitamina D estaba significativamente asociada con la neuropatía ($\chi2$ = 5,39, gl = 1, p = 0,020), la retinopatía ($\chi2$ = 6,6, gl = 1, p = 0,010) y la nefropatía ($\chi2$ = 10,52, gl = 1, p = 0,001).	2a
Donghyun Jee	2014	Corea del Sur	Estudio transversal	18.363 sujetos	Se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la presencia de cualquier tipo de retinopatía diabética (DR) y de DR proliferativa, pero únicamente en los pacientes de sexo masculino. Después de ajustar por potenciales variables de confusión, incluyendo edad, duración de la diabetes, niveles de hemoglobina A1c e	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					hipertensión, (OR) para cualquier tipo de DR y DR proliferativa entre los hombres disminuyeron de manera significativa en el quintil superior de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, en comparación con el quintil inferior. (OR, 0,37; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,18-0,76; *p* para la tendencia = 0,004 y OR, 0,15; IC del 95 %, 0,03-0,83; *p* para la tendencia = 0,043).	
Giacomo Zoppini	2015	Italia	Estudio transversal	715 pacientes con diabetes tipo 2	Existe una relación inversa e independiente entre los niveles circulantes de 25(OH)D_3 y la prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Los niveles séricos de 25(OH)D disminuyeron significativamente en relación con la gravedad de la retinopatía o la nefropatía o ambas. En el análisis de regresión logística multivariante, los niveles más bajos de 25(OH)D se asociaron de forma independiente con la presencia de complicaciones microvasculares (considerado como un punto final compuesto; OR 0,758; IC del 95% 0,607 a 0,947, *p* = 0,015).	4a
Markus Herrmann	2015	Australia, Nueva Zelanda y Finlandia	Ensayo multinacional, doble ciego, controlado con placebo	9795 pacientes con diabetes tipo 2	Los niveles séricos bajos de 25(OH)vitamina D_3 se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de eventos de enfermedad macrovascular y microvascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Específicamente, una diferencia de 50 nmol/L en la concentración sérica de 25(OH)vitamina D se asoció con un aumento del 23% (p = 0,007) en el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares.	4a
G. Bhanuprakash Reddy	2015	India	Estudio transversal de casos y controles	82 pacientes con diabetes tipo 2 y DR y 99 controles sanos	Existe una posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y la diabetes tipo 2, pero no específicamente con la retinopatía.	3a
Celil Alper Usluogullari	2015	Turquía	Estudio transversal	557 pacientes con diabetes tipo 2 (299 DPN, 223 DN y 235 DR) y 112 controles sanos	La deficiencia de vitamina D se asocia con complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes. Después del ajuste, se confirmó que el nivel de 25 (OH) D era un factor protector independiente para DPN (odds ratio [OR]:	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					0,968, *p* = 0,004]) y DN (OR: 0,962, *p* = 0,006). La prevalencia de DPN y DN aumentó significativamente a medida que disminuyeron los niveles séricos de 25 (OH) D.	
Nuria Alcubierre	2015	España	Estudio de casos y controles	139 pacientes con DR y 144 pacientes con NDR	Los pacientes con estadios más avanzados de retinopatía diabética (grados 2-4) presentaron concentraciones séricas significativamente más bajas de 25-hidroxivitamina D y tenían una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D, en comparación con los pacientes sin esta complicación ocular. Los análisis multivariados demostraron una asociación independiente y estadísticamente significativa entre la presencia de retinopatía diabética y los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, incluso tras ajustar por otras variables potencialmente confusoras. Estos hallazgos fueron consistentes tanto al evaluar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D como la presencia de deficiencia de vitamina D, definida como 25-hidroxivitamina D <15 ng/mL (valores de p 0,04 y 0,009, respectivamente).	2a
Shokoufeh Bonakdaran	2015	Irán	Estudio transversal	235 pacientes con diabetes tipo 2 (153 NDR, 64 NPDR y 18 PDR)	Este estudio no encontró ninguna asociación entre la retinopatía diabética y su gravedad y la insuficiencia de vitamina D. La insuficiencia de vitamina D no está relacionada con los factores de riesgo de la retinopatía diabética. El nivel de 25(OH)D no fue significativamente diferente entre los grupos NDR, NPDR y PDR. La correlación entre el nivel de 25(OH)D y otros factores de riesgo conocidos de la retinopatía diabética no fue significativa.	3b
Lian Engelen	2015	16 países europeos	Estudio de cohorte prospectivo	532 pacientes con diabetes tipo 1	En individuos con diabetes tipo 1, niveles más elevados de $25(OH)D_2$ y $25(OH)D_3$ se asocian con una menor prevalencia de macroalbuminuria, pero no de retinopatía y enfermedad cardiovascular.	3b
Adem Gungor	2015	Turquía	Estudio prospectivo	50 pacientes con VDD con DR y 50 pacientes con VDD sin DR	Los resultados indican que la vitamina D funciona como un componente neuroprotector para los nervios ópticos. Las	3a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					bajas concentraciones séricas de 25(OH)D contribuyen al adelgazamiento de la capa RNLF en pacientes con DR en etapa temprana con VDD. El grosor medio de la capa RNLF del grupo 1 se redujo significativamente en comparación con el del grupo 2 (p < 0,001). Se observó una relación significativa entre el grosor medio de la capa RNLF y las concentraciones séricas de 25(OH)D en el grupo 1 (p < 0,001).	
Amy E Millen	2016	Estados Unidos	Estudio prospectivo de base poblacional	1305 pacientes con DM	Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D3 ≥75 nmol/L se asociaron de manera independiente y estadísticamente significativa con una menor probabilidad de presentar cualquier grado de retinopatía diabética evaluada 3 años después. Los OR (IC del 95 %) para la retinopatía, ajustados por raza y duración, fueron 0,77 (0,45–1,32), 0,64 (0,37–1,10) y 0,39 (0,20–0,75), *p* para la tendencia = 0,001, para los participantes con 25(OH)D de 30–<50, 50–<75 y ≥75 nmol/L, respectivamente. Un ajuste adicional para la hipertensión influyó mínimamente en los resultados (datos no mostrados), pero el ajuste para HBA1c disminuyó el OR entre aquellos con 25(OH)D ≥75 (0,47 [0,23–0,96], *p* para la tendencia = 0,030).	3a
Uazman Alam	2016	Reino Unido	Estudio observacional prospectivo de seguimiento	657 pacientes con DM (257 NDR, 243 BDR, 135 PPDR y 22 PDR)	Este estudio no ha encontrado asociación entre el nivel sérico de 25(OH)D y la presencia y gravedad de la retinopatía o maculopatía diabética. No hubo correlación de la DR con el nivel de 25(OH)D (OR 1,00 (IC del 95 % 0,98–1,02), = NS), el género o la etnia.	3b
Jung Chan-Hee	2016	Corea del Sur	Estudio transversal	257 pacientes con diabetes tipo 2 (hombres: 21 deficientes, 60 insuficientes y 30 suficientes; mujeres: 63 deficientes, 72 insuficientes y 11 suficientes)	Un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] < 10 ng/mL se asoció de manera independiente y estadísticamente significativa con una mayor prevalencia de neuropatía diabética periférica (DPN) en pacientes varones y de nefropatía diabética (DN) en pacientes mujeres con diabetes mellitus tipo 2. En los hombres, la prevalencia de DPN fue significativamente más alta en los pacientes con	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					deficiencia de vitamina D en comparación con aquellos con insuficiencia o suficiencia de vitamina D (38%, 11,7% y 10%, respectivamente; p = 0,005). Sin embargo, la prevalencia de retinopatía diabética (DR) y DN no difirió según el estado de vitamina D. Por el contrario, en las mujeres, la prevalencia de DN fue significativamente mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D en comparación con los otros 2 grupos de estado de vitamina D (40%, 20,6% y 0%, para deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D, respectivamente; p = 0,007). Por otra parte, la prevalencia de DPN y DR no varió entre los 3 estados de vitamina D.	
Xianglong Yi	2016	China	Estudio de casos y controles	22 pacientes con PDR, 29 pacientes con NPDR y 24 controles sanos	Existe evidencia que sugiere un efecto protector de la 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D_3$] contra el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética (DR). Por lo tanto, la suplementación con $1,25(OH)_2D_3$ podría representar una estrategia terapéutica efectiva para prevenir la aparición de DR en pacientes con diabetes mellitus.	2a
M Largo	2017	Estados Unidos	Estudio transversal retrospectivo	842 pacientes con DR, 301 pacientes con NPR leve, 195 pacientes con NPR grave y 106 con PDR	Deficiencia de vitamina D asociada a DR grave en pacientes con glucemia bien controlada. Tras ajustar por género, etnia y duración de la diabetes, la interacción de la HbA1 con la deficiencia de vitamina D afectó significativamente la gravedad de la retinopatía (p = 0,029).	4b
Banu Boyuk	2017	Turquía	Estudio transversal de casos y controles	206 pacientes con diabetes tipo 2 y 34 controles sanos	Existe una relación inversa entre el nivel circulante de 25(OH) D y la prevalencia de retinopatía y neuropatía en pacientes con diabetes tipo 2. El nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D) fue significativamente menor en los pacientes con diabetes tipo 2 (11,16 ± 3,99 ng/mL frente a 15,58 ± 3,16 ng/mL; $p < 0,05$). Los niveles séricos de 25(OH) D fueron significativamente menores en presencia de retinopatía y neuropatía (p < 0,05 para ambos), pero no se encontró una asociación significativa entre el nivel de vitamina D y la microalbuminuria.	3b

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Anurag Chaurasia	2017	India	Estudio de casos y controles	120 pacientes con DM (40 sin BDR, 42 con NPDR leve-moderada y 38 con NPDR severa muy severa y PDR) y 100 pacientes sin DM (58 sin DM y sin enfermedades oculares y 42 sin DM con enfermedades oculares	Los sujetos diabéticos, especialmente aquellos con NPDR (grado severo y muy severo) y PDR tienen niveles más bajos de vitamina D que aquellos sin diabetes. Los sujetos con insuficiencia de vitamina D tienen un riesgo de tener retinopatía 9,75 veces mayor que los sujetos con niveles suficientes de vitamina D (odds ratio 9,75; IC del 95%: 1,96 a 48,46). El nivel sérico de vitamina D en diabéticos (20,7 ± 6,91 ng/mL) es significativamente menor que en los no diabéticos (27,51 ± 5,53 ng/mL) ($p < 0,0001$). Además, los diabéticos tienen una proporción significativamente mayor de sujetos con insuficiencia de vitamina D (91,3%) en comparación con los no diabéticos (68%).	4a
Betel Ashinne	2018	India	Estudio retrospectivo	3054 pacientes con diabetes tipo 2	Los hallazgos de este estudio indican que un menor nivel sérico de 25-hidroxivitamina D_3 [25(OH)D_3] se asoció de manera significativa con una mayor gravedad de la retinopatía diabética (DR). Además, la presencia de deficiencia de vitamina D se asoció específicamente con un riesgo dos veces mayor de desarrollar retinopatía diabética proliferativa (PDR). De igual manera, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en los niveles séricos medios de vitamina D entre los diferentes estadios de DR: sin DR (13,7 ± 2,1 ng/ml), DR sin riesgo para la vista (12,8 ± 2,1 ng/ml), DR con riesgo para la vista (11,1 ± 2,2 ng/ml), ($p < 0,001$).	4a
Abdulbari Bener	2018	Turquía	Estudio transversal	638 pacientes con DM	La deficiencia de vitamina D se considera un factor de riesgo para la DR y la pérdida auditiva entre los pacientes diabéticos.	
Krishnamurthy Ezhilarasi	2018	India	Estudio de casos y controles	200 pacientes con diabetes tipo 2, 216 con complicaciones microvasculares, 198 con complicaciones macrovasculares y 252 controles con tolerancia normal a la glucosa.	Se descubrió que el SNP VDR (rs1544410) estaba asociado con una disminución de los niveles séricos (25[OH]D) en las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes de tipo 2 entre la población del sur de la India.	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
José Richter	2018	República Checa	Ensayo clínico controlado	52 pacientes con DR (suplemento de vitamina D y betaglucano, suplemento de vitamina D y placebo y solo suplemento de vitamina D)	En todos los casos se encontraron déficits significativos de vitamina D, incluso después de tres meses de suplementación con vitamina D.	7/9* (RoB)
Martina Závorková	2018	República Checa	Ensayo clínico controlado	54 pacientes con DR (suplemento de betaglucano y vitamina D, suplemento de vitamina D y placebo, solo suplemento de vitamina D, sin suplementación)	La suplementación con glucano y vitamina D tiene una gran influencia en el metabolismo lipídico y tiene efectos positivos en la salud humana.	7/9* (RoB)
Nadri Gauhar	2019	India	Estudio transversal	24 pacientes con DM sin DR, 24 pacientes con DM con NPDR y 24 pacientes con DM con PDR	Los niveles de vitamina D en suero de ≤ 18,6 ng/mL sirven como un indicador sensible y específico de enfermedad proliferativa, entre los pacientes con retinopatía diabética (DR). El análisis de regresión logística ordinal univariante encontró que la vitamina D es un predictor relevante de la gravedad de la retinopatía diabética {OR (IC del 95%) = 1,11 (1,06–1,16) ($p < 0,01$ o $p < 0,001$)}. El análisis de la curva ROC demostró que el punto de corte de 18,6 ng/mL de vitamina D se asocia significativamente con retinopatía diabética no proliferativa (NPDR) y retinopatía diabética proliferativa (PDR).	4a
Jing Yuan	2019	China	Estudio transversal	889 pacientes con diabetes tipo 2	La deficiencia de vitamina D se asocia de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de desarrollar retinopatía diabética proliferativa (PDR). El análisis mostró que el odds ratio (OR) en individuos con deficiencia de vitamina D se incrementó de forma significativa (OR 1,84, IC 95% 1,18-2,86) para la presencia de retinopatía diabética en general, y específicamente un OR de 1,60 (IC 95% 1,06-2,42) para PDR, en comparación con aquellos pacientes con niveles suficientes de vitamina D, ajustado por variables de confusión como edad, sexo, presión arterial, función renal, duración de diabetes y niveles de HbA1c.	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Heng Wan	2019	China	Estudio transversal	4767 pacientes con DM	Concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D_3 se asocian de manera estadísticamente significativa con una mayor prevalencia de retinopatía diabética (DR) en adultos diabéticos de mediana edad y ancianos. En comparación con el primer cuartil de 25(OH)D (concentración relativamente más baja), los participantes en el cuarto cuartil (concentración relativamente más alta) presentaron una menor prevalencia de albuminuria elevada (ACR) (OR 0,77, IC 95% 0,61-0,96) (p de tendencia <0,01). Para la DR, el odds ratio (OR) de presentar DR en el cuarto cuartil de 25(OH)D fue de 0,62 (IC 95%: 0,47-0,82; p de tendencia <0,01) en comparación con el primer cuartil.	4a
Abdulhalim Senyigit	2019	Turquía	Estudio transversal	163 pacientes con diabetes tipo 2 y 40 controles	Se ha observado que los niveles séricos bajos 25(OH)D se asocian de manera significativa con el desarrollo de diabetes y sus complicaciones. Los niveles séricos de 25(OH)D en la población de pacientes diabéticos fueron estadísticamente más bajos en comparación con el grupo control sano (p < 0,05). Además, los niveles de 25(OH)D fueron aún más bajos en aquellos pacientes que presentaban complicaciones de la diabetes, con diferencias estadísticamente significativas (p<0,001 para nefropatía y retinopatía; p<0,01 para neuropatía). Estos hallazgos sugieren que los bajos niveles séricos de 25(OH)D pueden ser una consecuencia de un inadecuado control metabólico general de la diabetes.	3a
Abdulla Almoosa	2019	Bahréin	Estudio observacional prospectivo	300 pacientes con diabetes tipo 2 (150 NDR, 99 NPDR y 51 PDR)	La VDD se encontró con frecuencia en pacientes con diabetes tipo II. Los niveles séricos más bajos de 25(OH)D se asociaron con una DR más grave.	3b
Mehrdad Afarid	2020	Irán	Estudio transversal	21 pacientes DM con NPR, 9 pacientes DM con PDR y 30 pacientes DM sin DR	Los pacientes con DR tenían niveles más bajos de vitamina D sérica en comparación con aquellos sin retinopatía, especialmente aquellos con NPDR y PDR graves.	3a
Amy E. Millen	2020	Portugal	Estudio observacional retrospectivo	182 pacientes con diabetes tipo 1	Los niveles más bajos de vitamina D se asociaron con una mayor prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1, después de ajustar por posibles factores de	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					confusión. Los niveles más bajos de 25(OH)D circulante se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de DR después de ajustar por factores de confusión (OR = 0,94; IC del 95 % 0,90–0,99, *p* = 0,023).	
Lina HM Ahmed	2020	Catar	Estudio de casos y controles	274 pacientes con diabetes tipo 2 y 222 controles sanos	La vitamina D_3 se asoció con la retinopatía diabética, mientras que la vitamina D_2 no.	2a
Lina HM Ahmed	2021	Catar	Estudio transversal	460 pacientes con diabetes tipo 2 y 290 controles sanos	Los niveles de los metabolitos de la vitamina D_3 se asociaron de manera estadísticamente significativa con la presencia de retinopatía diabética, mientras que los niveles totales de vitamina D no mostraron dicha asociación. Estos hallazgos sugieren que la evaluación de los metabolitos endógenos de la vitamina D_3 podría ser un mejor biomarcador o indicador de complicaciones, específicamente la retinopatía, en pacientes con diabetes. Los niveles más bajos de $1,25(OH)_2D_3$ se asociaron con retinopatía diabética (p = 0,006), hipertensión y dislipidemia (ambos *p* = 0,01) y CAD (p = 0,012); mientras que no hubo asociación entre los niveles totales de $1,25(OH)_2D$ o $1,25(OH)_2D_3$ con neuropatía diabética, PAD o CAD.	3a
Alexandra E. Butler	2020	Catar	Estudio transversal	460 pacientes con diabetes tipo 2 y 290 controles sanos	Un nivel bajo de 25(OH)D se asoció con retinopatía (p < 0,03) y dislipidemia (p < 0,04), pero no con neuropatía o complicaciones vasculares.	3a
Ying Xiao	2020	China	Estudio transversal	4284 pacientes con diabetes tipo 2	En los análisis univariados, la retinopatía diabética (DR) se asoció de manera estadísticamente significativa con el estado de deficiencia de vitamina D (razón de prevalencia, PR: 1,147; IC 95%: 1,025-1,283). Esta asociación se mantuvo incluso después de ajustar por variables de confusión como edad, sexo y otras características demográficas y antropométricas. Sin embargo, al realizar un análisis multivariado ajustando por todos los posibles factores de confusión, la significancia estadística de dicha asociación disminuyó (PR: 1,093; IC 95%: 0,983-1,215).	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Gauhar Nadri	2021	India	Estudio transversal	66 pacientes con DM2 (22 sin DR, 22 con NPDR y 22 con PDR) y 22 controles	Se ha observado que los bajos niveles séricos de vitamina D se correlacionan de manera estadísticamente significativa con una mayor gravedad o progresión de la retinopatía diabética.	4a
Li Lu	2021	China	Estudio retrospectivo	55 pacientes con PDR, 25 pacientes no diabéticos con agujero macular idiopático y 10 pacientes con NDR	En los análisis de curvas características operativas del receptor (curvas ROC), tanto los niveles séricos como los medidos en humor vítreo de 25(OH)D demostraron capacidad de detección temprana de retinopatía diabética, tanto en su forma no proliferativa como proliferativa. Al evaluar la detección temprana de retinopatía diabética en general, ambos biomarcadores obtuvieron la misma área bajo la curva ROC (AUC) de 0,77. No obstante, al analizar específicamente la predicción de retinopatía diabética proliferativa (PDR), el 25(OH)D sérico mostró un mayor valor predictivo (AUC: 0,77) en comparación con el 25(OH)D vítreo (AUC: 0,66).	4a
Wei Jing Zhao	2021	China	Estudio transversal	815 pacientes con diabetes tipo 2	Los resultados de este estudio indican que la deficiencia de vitamina D se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar neuropatía diabética periférica y nefropatía diabética, pero no así con retinopatía diabética, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El análisis univariado mostró que la 25 (OH) D se correlacionó significativamente con DPN (odds ratio [OR]: 0,969, intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,950-0,989, p = 0,003) y DN (OR: 0,950, IC del 95%: 0,928-0,973, p < 0,001), pero no con RD (OR: 1,014, IC del 95%: 0,994-1,034, p = 0,165). Posteriormente, el análisis de regresión logística multivariante ajustado por posibles factores de confusión confirmó que el nivel sérico de 25(OH)D era un biomarcador protector independiente para el desarrollo de neuropatía diabética periférica y nefropatía diabética en esta población de pacientes con diabetes tipo 2.	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Xin Zhao	2021	China	Estudio retrospectivo	636 pacientes con diabetes tipo 2 (466 NDR, 120 BDR y 50 PDR)	Se observó una estrecha asociación entre el nivel de 25(OH)D $_3$ y la DR en los pacientes varones de edad avanzada y en las mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2. Se observó una diferencia significativa entre los tres grupos en hombres y mujeres (hombres: $\chi 2 = 7{:}75$, $p < 0{,}05$; mujeres: $\chi 2 = 7{:}75$, $p < 0{,}05$)	4a
Mehmet Balbaba	2021	Turquía	Estudio prospectivo	20 pacientes con diabetes tipo 2 y resistencia a la droga, 20 pacientes con diabetes tipo 2 y resistencia a la droga y 20 controles sanos	Los niveles de vitamina D fueron similares entre pacientes diabéticos con y sin DR y sujetos de control sanos.	3b
Saeed Karimi	2021	Irán	Estudio prospectivo comparativo de series de casos	71 pacientes con edema macular diabético	En pacientes con edema macular diabético y deficiencia de vitamina D, la terapia con suplementos de vitamina D tuvo algunos efectos beneficiosos en la reducción del espesor macular central después de tres inyecciones intravítreas de bevacizumab; sin embargo, estos efectos no fueron estadísticamente significativos.	8/9* (RoB)
Élise Girard	2021	Guayana Francesa	Estudio transversal	361 pacientes con DM	No hubo diferencia significativa entre el tipo de diabetes y la deficiencia de vitamina D. No hubo relación significativa entre la nefropatía y la deficiencia de vitamina D incluso después del ajuste con factores de confusión. Los pacientes con retinopatía diabética tuvieron concentraciones séricas de vitamina D significativamente mayores que aquellos sin retinopatía (respectivamente, 31 ng/mL [rango intercuartil (IQR) = 23-34] frente a 26 ng/mL [IQR = 23-32], $p = 0{,}03$).	4a
José M. Castillo-Otí	2021	España	Estudio de casos y controles	385 pacientes con diabetes tipo 2 (30 con DR, 335 sin DR)	Los niveles de 25(OH)D y el tratamiento de la diabetes se asociaron significativamente con la DR después de ajustar otros factores de riesgo. Los pacientes con 25(OH)D y $1{,}25(OH)_2D$ menores o iguales a 16 ng/mL y 29 pg/mL respectivamente tuvieron un mayor riesgo de DR (OR 5,21, IC del 95%: 1,76, 15,42; $p = 0{,}003$).	4a
Martina Tomić	2021	Croacia	Estudio transversal	94 pacientes con DM2 (69 sin DR y 25 con NPDR)	La hipovitaminosis D es frecuente en la diabetes tipo 2, especialmente en aquellos con DR proliferativa.	3b

*La herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Práctica y Organización Efectiva de la Atención (EPOC) para ensayos clínicos aleatorizados.

#Leyenda para la clasificación de estudios observacionales (casos y controles, cohortes, transversales), donde la calidad de los estudios se evalúa siguiendo las pautas de la herramienta LEGEND.

Retinopatía diabética (DR), **retinopatía diabética no proliferativa** (NPDR), **retinopatía diabética preproliferativa** (pre-PDR), **retinopatía diabética proliferativa** (PDR), **diabetes mellitus** (DM), **diabetes mellitus tipo 1** (DM1), **diabetes mellitus tipo 2** (DM2), **enfermedad renal diabética** (DKD).

De igual manera, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo encontró que los bajos niveles sanguíneos de 25(OH)D_3 (la forma activa de la vitamina D) se asociaban con un mayor riesgo de presentar manifestaciones de enfermedad macrovascular y microvascular en pacientes con diabetes tipo 2 **[139]**.

La retinopatía diabética (DR) es una complicación microvascular grave de la diabetes. Las características de la DR en etapas iniciales incluyen la pérdida de células perivasculares (pericitos) de los capilares de la retina, la aparición de capilares sin células y microaneurismas, así como la ruptura de la barrera hematorretiniana. En la fase proliferativa de la DR, puede producirse la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) en la retina, lo que aumenta significativamente el riesgo de pérdida de visión **[184,185]**. Los posibles mecanismos por los cuales la vitamina D podría prevenir la DR incluyen la mejora de la resistencia a la insulina, la regulación del sistema inmunitario, propiedades antiinflamatorias y anti-angiogénicas. Estudios en animales han demostrado que la vitamina D es importante para la síntesis de insulina y puede mejorar la sensibilidad del organismo a la misma, reduciendo así el riesgo de resistencia a la insulina **[186,187]**. Otros estudios han encontrado que el tratamiento con vitamina D disminuyó la expresión retiniana de VEGF y del factor de crecimiento transformante TGF-β1 en ratas **[188]**, lo que podría tener efectos protectores sobre la retina. También se ha implicado al receptor de vitamina D (VDR) en la patogénesis de la retinopatía diabética **[189]**. Un metaanálisis de siete estudios que evaluaron la asociación entre los polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR) y la retinopatía diabética (DR) encontró que el polimorfismo FokI del gen VDR tiene una asociación significativa con la susceptibilidad a desarrollar DR **[190]**. Además del polimorfismo del VDR, otros estudios han propuesto diversos mecanismos protectores de la vitamina D contra la DR, incluyendo: Protección de la vasculatura, reducción del estrés oxidativo **[194,195]**, modulación de la inflamación y las respuestas inmunitarias **[180, 196-198]**, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona **[199,200]**, reducción de los efectos de los productos finales de glicación avanzada, disminución del estrés del retículo endoplásmico **[203,204]**, regulación de la apoptosis de las células endoteliales **[205]**, regulación de la leucostasis diabética **[206]**. Se requieren más estudios para determinar con precisión los mecanismos exactos por los cuales la vitamina D ejerce sus efectos protectores sobre la retinopatía diabética.

En resumen, si bien no se han encontrado resultados concluyentes entre los niveles de vitamina D y la retinopatía diabética (DR) en estudios observacionales, más de 30 artículos han sugerido una relación inversa entre ambos. Esta misma conclusión se ha obtenido en estudios prospectivos, aunque aún no se ha determinado una relación causal. Por lo tanto, se requieren más estudios para investigar si la suplementación con vitamina D podría llegar a disminuir el riesgo de desarrollar retinopatía diabética.

3.6. Síndrome de Ojo Seco (DES)

El síndrome de ojo seco (DES), también conocido como enfermedad del ojo seco **[207]**, es una afección ocular común que afecta aproximadamente al 12% de la población mundial. La prevalencia fue más baja en Norteamérica (4.6%) y más alta en África (47.9%) **[208]**. Múltiples factores se han relacionado con el desarrollo del DES, incluyendo alteraciones hormonales, cambios ambientales y el envejecimiento **[209]**. El DES se caracteriza por la inflamación de la superficie ocular, lo que puede causar trastornos visuales,

inestabilidad de la película lagrimal y posibles daños **[210]**. Si bien diversos estudios han sugerido una relación entre los niveles de vitamina D y el DES, los hallazgos siguen siendo controvertidos. Algunos estudios transversales han encontrado una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y los puntajes del índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) o la incidencia de DES **[211-226]**. Sin embargo, otros tres estudios no lograron llegar a conclusiones significativas al respecto **[227-230]**, como se muestra en la (**Tabla 5**).

Tabla 5. Resumen de estudios relacionados con el síndrome del ojo seco (DES).

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
B Bang	1999	Dinamarca	Estudio de casos y controles	41 pacientes con SS primario y 596 controles sanos	El metabolismo de la vitamina D puede estar involucrado en la patogénesis del SS primario.	7/9* (RoB)
Anat Galor	2014	Estados Unidos	Estudio transversal	247 sujetos	Los niveles más altos de vitamina D tuvieron un efecto favorable pero modesto sobre los síntomas del síndrome de ojo seco. Los niveles más altos de vitamina D se asociaron significativamente con una menor sintomatología del síndrome de ojo seco (una disminución de 1.24 puntos por cada aumento de 10 unidades en los niveles de vitamina D, p = 0.01).	2b
B E Kurtul	2015	Turquía	Estudio de casos y controles	34 pacientes con deficiencia de vitamina D y 21 controles sanos	La deficiencia de vitamina D disminuye los valores de TBUT y de la prueba de Schirmer y puede estar asociada con síntomas de ojo seco en pacientes sin SS. Los puntajes de TBUT y los valores de la prueba de Schirmer-1 del grupo de estudio fueron significativamente más bajos que los del grupo de control (p = 0,01 y 0,007, respectivamente).	3a
Pelin Yildirim	2015	Turquía	Estudio de casos y controles	50 mujeres premenopáusicas con deficiencia de vitamina D y 48 controles sanos	El ojo seco y la función lagrimal deteriorada en pacientes con deficiencia de vitamina D pueden indicar una función protectora de la vitamina D en el desarrollo del ojo seco. Hubo diferencias significativas entre el grupo con deficiencia de vitamina D y el grupo de control en las frecuencias de los pacientes con ojo seco (el valor p para los resultados de la prueba de Schirmer, TBUT y OSDI fueron 0,001, 0,001 y 0,003 respectivamente).	3a
Donghyun Jee	2016	Corea del Sur	Estudio transversal	1679 pacientes con DES y 14.717 pacientes sin DES	El presente estudio no encontró evidencia que respalde una asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y el síndrome de ojo seco.	2a
Ki Won Jin	2016	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	79 pacientes con DES	Se observó una correlación entre el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) y la secreción lagrimal con los niveles séricos de vitamina D. El TBUT y la secreción lagrimal fueron significativamente más cortos en	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					el grupo con deficiencia de vitamina D en comparación con el grupo con niveles suficientes (p = 0.022 y p = 0.004, respectivamente).	
Sam Young Yoon	2016	Corea del Sur	Estudio transversal	1.822 pacientes con DES y 15.720 controles sanos	Los niveles bajos de 25(OH)D_3 sérico y la exposición inadecuada a la luz solar se asocian con el síndrome de ojo seco en adultos coreanos. El tiempo inadecuado de exposición a la luz solar (odds ratio [OR], 1,554; intervalo de confianza del 95% [IC], 1,307-1,848), el nivel bajo de 25(OH)D sérico (OR, 1,158; IC del 95%, 1,026-1,308) y la ocupación en interiores (OR, 1,578; IC del 95%, 1,389-1,814) fueron los factores de riesgo para el síndrome de ojo seco. La exposición suficiente a la luz solar o la suplementación con vitamina D pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome de ojo seco.	8/9* (RoB)
Rohit Shetty	2016	India	Estudio transversal	52 pacientes con ojo seco evaporativo y 43 controles sanos	En la cohorte de ojo seco evaporativo, se observó una correlación inversa significativa entre los niveles de vitamina D y las puntuaciones totales del cuestionario OSDI, así como las subescalas relacionadas con molestias y visión. Sin embargo, no se encontró correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la densidad total de células dendríticas corneales, células dendríticas sin procesos dendríticos, o características del plexo nervioso sub basal.	2b
Rohit Shetty	2016	India	Estudio transversal	19 pacientes con signos leves de ojo seco pero con una percepción de síntomas exagerados y 19 controles sanos	Se observó una asociación entre la disminución de niveles séricos de 25-hidroxivitamina y una sintomatología desproporcionadamente mayor en pacientes con signos clínicos leves de síndrome de ojo seco. Específicamente, se encontró una correlación inversa significativa (r = -0.569; p = 0.0110) entre los niveles séricos de vitamina D y las puntuaciones en la Escala de Enfermedad de Ojo Seco (OSDI) en la cohorte de pacientes. Además, la prueba de comparaciones múltiples de Tukey reveló una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones del OSDI entre los pacientes con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D ≤10 ng/mL y aquellos con niveles >20 ng/mL.	7/9* (RoB)

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Seok Hyun Bae	2016	Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	105 DES refractarios al tratamiento convencional y pacientes con deficiencia de vitamina D	La suplementación con vitamina D ha demostrado ser eficaz y útil en el tratamiento de pacientes con ojo seco (DES) que no responden al tratamiento convencional y que presentan deficiencia de vitamina D. El tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) en los hombres aumentó después de 2 semanas en comparación con el periodo previo al tratamiento, mientras que en las mujeres aumentó después de 2 y 6 semanas en comparación con el periodo previo (p = 0,041, p < 0,001 y p < 0,001, respectivamente, prueba t de muestras relacionadas). La puntuación en el Índice de Síntomas de Ojo Seco (OSDI) en los hombres fue menor a las 6 semanas en comparación con el periodo previo al tratamiento, y en las mujeres fue menor a las 10 semanas en comparación con el periodo previo (p = 0,033 y p = 0,012, respectivamente, prueba t de muestras relacionadas).	3a
Min Ji Kim	2017	Corea del Sur	Estudio transversal	1428 pacientes con DES y 7921 controles sanos	La deficiencia grave de vitamina D se asoció con ojo seco en un modelo no ajustado (p = 0,01), pero la asociación no fue estadísticamente significativa después del ajuste (p = 0,49, insuficiencia de vitamina D; *p* = 0,33, VDD; *p* = 0,18, VDD grave). El OR fue de 1,24 (IC del 95 %, 0,66 a 2,41) para la insuficiencia de vitamina D, 1,30 (IC del 95 %, 0,75 a 2,25) para la deficiencia de vitamina D y 1,42 (IC del 95 %, 0,83 a 2,41) para la deficiencia grave de vitamina D después de ajustar los factores de confusión.	4a
Jeon Da-Hye	2017	Corea del Sur	Estudio transversal	393 pacientes con DES y 347 controles sanos	Los niveles séricos de vitamina D no se asociaron con el síndrome de ojo seco (DES) después de ajustar por factores de confusión. Mayores niveles séricos de vitamina D se asociaron con un riesgo reducido, aunque no estadísticamente significativo, de enfermedad del ojo seco (DED) tanto en el análisis univariado (odds ratio [OR] 0,991; intervalo de confianza del 95% [IC] 0,971 a 1,011) como en el análisis ajustado (OR 0,988; IC 95% 0,966 a 1,010).	8/9* (RoB)

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Yi Fang Meng	2017	China	Estudio de casos y controles	70 pacientes con DES y 70 controles sanos	Se detectó una asociación significativa entre el nivel sérico de 25(OH)D y la incidencia de DES. En el análisis de correlación de Pearson, el nivel sérico de 25(OH)D se asoció con un aumento en la prueba de Schimer I (r = 0,8248, p < 0,001). Además, hubo una correlación inversa entre el nivel sérico de 25(OH)D y las puntuaciones de ODSI (r = −0,3348, p = 0,005) y TBUT (r = −0,6806, p < 0,001).	4a
Reiko Arita	2017	Japón	Ensayo clínico	8 pacientes con MGD y 6 controles sanos	Se descubrió que la aplicación tópica en los párpados de un análogo de la forma activa de la vitamina D_3 era segura y mejoraba la condición de los pacientes con disfunción obstructiva de la glándula de Meibomio.	7/9* (RoB)
Muhammad Kizilgul	2017	Estados Unidos	Ensayo clínico	44 pacientes con DES	Debido a la presencia de receptores de vitamina D (VDR) y 1α-hidroxilasa en diferentes partes del ojo, la suplementación con vitamina D mejora la hiperosmolaridad de las lágrimas, la cual se considera que está inducida por la inflamación de la superficie ocular. El cambio en la osmolaridad de la película lagrimal (TFO) presentó una asociación inversa con el cambio en los niveles séricos de 25(OH)D3 antes y después de la suplementación en pacientes con enfermedad del ojo seco (r = -0,390, p = 0,049).	2b
Chih-Huang Yang	2017	Australia	Estudio de casos y controles	29 pacientes con DES y 29 controles sanos	Los niveles bajos de vitamina D (<50 nmol/l) se asociaron con síntomas de ojo seco en personas mayores, pero no en aquellas con diagnóstico de ojo seco. Los suplementos de vitamina D aumentaron los niveles de vitamina D y mejoraron los síntomas del ojo seco, la calidad de las lágrimas y las condiciones de la superficie ocular.	3a
Goktug Demirci	2018	Turquía	Estudio observacional transversal	30 pacientes con deficiencia de vitamina D y 30 controles sanos	La deficiencia de vitamina D se asocia con hiperosmolaridad de las lágrimas y disfunción de la película lagrimal. Los valores de la prueba de Schirmer I y las mediciones del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) fueron significativamente más bajos en los pacientes con deficiencia de vitamina D en comparación con los controles (p < 0,001).	3a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					Los pacientes con deficiencia de vitamina D pueden ser más susceptibles a desarrollar enfermedad del ojo seco.	
Pooja Khamar	2019	India	Estudio transversal	47 pacientes con ojo seco evaporativo y 33 controles sanos	Se observaron niveles significativamente más bajos de vitamina D en los pacientes con enfermedad del ojo seco (DED) ($p < 0,05$). Estos componentes de la película lagrimal alterados mostraron asociaciones significativas con los signos y síntomas de la DED.	2a
Sun Hwang Jin	2019	Corea del Sur	Estudio de casos y controles	116 pacientes con DED (52 VDD y 64 no VDD)	La puntuación en la escala OSDI (Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) disminuyó en el grupo que recibió suplementación intramuscular de vitamina D durante 2 semanas (grupo IM), después de la administración de colecalciferol, en comparación con los valores previos al tratamiento. En cambio, en el grupo sin tratamiento y en el grupo que recibió suplementación oral, no hubo diferencias en la puntuación OSDI entre el período posterior a la suplementación con colecalciferol y el período previo al tratamiento. El efecto de las lágrimas artificiales tópicas a base de carbómero y que contienen lípidos, así como del hialuronato, dependió de los niveles séricos de 25(OH)D.	4a
Jee Hye Lee	2020	Corea del Sur	Estudio retrospectivo	74 pacientes con SS primario	El nivel sérico de $25(OH)D_3$ podría estar asociado con la gravedad de la enfermedad del ojo seco en el Síndrome de Sjögren primario. Entre los parámetros de ojo seco evaluados, la puntuación de tinción corneal, la puntuación de tinción conjuntival, el valor de la prueba de Schirmer I y el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) se encontraron más afectados en el grupo con deficiencia sérica de $25(OH)D_3$, en comparación con el grupo con niveles normales ($p < 0,05$). Incluso, la puntuación de tinción conjuntival mostró una diferencia significativa entre el grupo con deficiencia y el grupo con insuficiencia de vitamina D ($p < 0,05$).	8/9* (RoB)

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Palak Watts	2020	India	Estudio prospectivo	90 pacientes con DED con niveles séricos deficientes de 25(OH)D_3	La suplementación con vitamina D conduce a una mejora más temprana y significativa en las puntuaciones TBUT, Schirmer y OSDI en pacientes con DED con deficiencia de vitamina D.	2b
Seyhan Dikci	2020	Turquía	Estudio de casos y controles	36 pacientes con deficiencia de vitamina D y 27 controles sanos	La deficiencia de vitamina D puede provocar ojo seco, lo que provoca metaplasia escamosa conjuntival y pérdida de células caliciformes en la superficie ocular. Los niveles séricos de vitamina D tuvieron una correlación negativa moderada con los resultados de CIC (r = −0,595; p < 0,001) y una correlación positiva leve con las puntuaciones de TBUT (r = 0,384, p = 0,002). No hubo correlación entre los niveles séricos de vitamina D y las puntuaciones de la prueba de Schirmer II y OSDI (r = 0,169, p = 0,185, r = 0,163, p = 0,202, respectivamente). No se encontró correlación entre la edad y las puntuaciones de Schirmer II, TBUT, OSDI y CIC.	7/9* (RoB)
Emine Esra Karaca	2020	Turquía	Ensayo clínico controlado	40 pacientes con deficiencia de vitamina D	La suplementación de vitamina D parece mejorar la superficie ocular en personas con deficiencia de vitamina D.	3a
Aksoy Aydemir, Gozde	2021	Turquía	Estudio transversal prospectivo	90 pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y 80 controles sanos	Las mediciones de la producción lagrimal en el grupo de pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 fueron inferiores a las del grupo control pediátrico sano. La deficiencia de vitamina D presente de manera simultánea acentuó aún más esta diferencia. Se analizaron las correlaciones entre los niveles de vitamina D y los resultados de la prueba de Schirmer, la puntuación OSDI, la tinción con CSS, el tiempo de rotura de la película lagrimal (TF-BUT), el grosor meibomiano (TMA) y el espesor de la capa mucosa (TMH) en el grupo con DM1 y en los grupos control. Si bien se encontró una correlación significativa en todas estas mediciones en el grupo con DM1, no se observó dicha correlación en los grupos control.	4a
Shima Fukuoka	2021	Japón	Estudio transversal	300 sujetos	La ingesta elevada de grasas totales, ácidos grasos saturados, ácido oleico y vitamina D puede estar inversamente asociada con la prevalencia de MGD en individuos japoneses. La ingesta de vitamina D en el grupo con	8/9* (RoB)

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
					MGD fue significativamente menor que en el grupo sin MGD (p = 0,039). Los odds ratios ajustados multivariados (intervalos de confianza del 95 %) entre los quintiles extremos de ingesta de vitamina D para la prevalencia de MGD fueron de 0,38 (0,17–0,87).	
Alireza Eslampoor	2022	Irán	ECA	100 pacientes con enfermedad del ojo seco junto con deficiencia de vitamina D	La suplementación con vitamina D como terapia adyuvante al tratamiento de rutina para el ojo seco mejora los parámetros de homeostasis de la superficie ocular, lo que resulta en una mejor estabilidad de la película lagrimal y una osmolaridad de las lágrimas más favorable en pacientes con deficiencia de vitamina D.	4a
Jainista Nikita	2022	India	Estudio transversal de base hospitalaria	60 pacientes con VDD y 60 sujetos con niveles normales	Se observó una diferencia significativa en los valores medios de la prueba Schirmer I y de la prueba Schirmer I (con anestesia) (p < 0,001) entre los grupos de casos y de control. También se observó una diferencia significativa en los valores medios de TFBUT (p < 0,001) y en las puntuaciones OSDI (p < 0,01) entre los dos grupos.	7/9* (RoB)

Síndrome de Sjögren (SS), **Síndrome del ojo seco** (DES), **Tiempo de rotura de la película lagrimal** (TBUT), **Índice de enfermedad de la superficie ocular** (OSDI); * La herramienta de riesgo de sesgo de la Práctica y Organización Efectiva de la Atención (EPOC) para ensayos aleatorizados; # LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, la calificación de los estudios sigue las pautas de la LEYENDA.

Varios ensayos clínicos han investigado los efectos del tratamiento con suplementos de vitamina D sobre los síntomas del síndrome de ojo seco (DES). Algunos de estos estudios solo incluyeron a pacientes con DES **[232, 236, 237]**, mientras que otros cuatro también contaron con grupos control de personas sanas **[219, 231, 233, 235]**. Todos estos estudios concluyeron que la vitamina D puede mejorar los síntomas del DES relacionados con la composición de las lágrimas y las condiciones de la superficie ocular. Sin embargo, estos estudios pueden tener ciertas limitaciones, como un tamaño de muestra reducido o la falta de un grupo de control con placebo. Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos adicionales, mejor diseñados y con muestras más amplias, para comprender más a fondo la relación entre la vitamina D y el síndrome de ojo seco.

El posible mecanismo por el cual la vitamina D influye en el síndrome de ojo seco (DES) involucra sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y de regulación inmunitaria **[239-241]**. La deficiencia de vitamina D puede provocar inflamación de la superficie ocular conduciendo finalmente al desarrollo del DES **[233]**. Por el contrario, la vitamina D podría aliviar los síntomas del DES al inhibir la interleucina-6 (IL-6), un mediador indispensable de la inflamación localizada **[242]**. Además, la vitamina D puede suprimir la liberación de citocinas inflamatorias y estimular la liberación de citocinas antioxidantes en las lágrimas. De igual manera, la vitamina D puede mejorar las funciones de barrera del epitelio corneal **[233]**, lo que podría contribuir a mejorar las condiciones oculares. Aparte del papel de la vitamina D en la patogénesis del DES, un estudio encontró que la expresión del receptor de vitamina D (VDR) y de la enzima CYP27B1 (involucrada en el metabolismo de la vitamina D) se encontraba significativamente disminuida en pacientes con enfermedad del ojo seco, lo que sugiere la posible participación de la regulación de la vitamina D en la protección del ojo contra el ojo seco **[243]**. Además, un estudio sobre polimorfismos genéticos del VDR reportó una asociación entre los alelos Apa-1 y Taq-1 y el riesgo de desarrollar DES **[244]**.

En conclusión, los mecanismos exactos mediante los cuales la vitamina D influye en el síndrome de ojo seco (DES) no están del todo claros. Sin embargo, la evidencia proveniente de estudios transversales parece indicar que la vitamina D tiene un efecto protector contra el desarrollo del DES. De igual manera, la limitada evidencia de los ensayos clínicos sugiere que la suplementación con vitamina D podría ayudar a mejorar los síntomas del DES. No obstante, se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo adicionales para poder verificar con mayor certeza este efecto terapéutico.

3.7. Enfermedades Oculares Tiroideas (TED)

La enfermedad ocular tiroidea (TED), también conocida como oftalmopatía de Graves (GO), es un trastorno inflamatorio autoinmune. Pocos estudios han examinado la relación entre la vitamina D y la TED (**Tabla 6**). Un estudio piloto realizado en Texas, Estados Unidos, encontró tasas de prevalencia del 20% y 31% para deficiencia e insuficiencia de vitamina D, respectivamente, entre los pacientes con TED **[245]**. Otro estudio retrospectivo de casos y controles, que comparó los niveles de vitamina D entre pacientes con enfermedad de Graves y pacientes con TED, determinó que los bajos niveles séricos de vitamina D se asociaban con la presencia de TED **[246]**. Evaluar y suplementar los niveles de vitamina D podría ser una estrategia importante en el manejo inicial de los pacientes con enfermedad de Graves. Dado que la vitamina D puede

regular las respuestas inmunitarias y reducir la inflamación, existe la necesidad de evaluar más a fondo el papel de la deficiencia de vitamina D en los pacientes con TED. Si bien la evidencia actual sugiere que la vitamina D estaría asociada con la TED, los datos disponibles son aún limitados. Por lo tanto, sería importante investigar más a profundidad el efecto de la vitamina D sobre esta enfermedad ocular.

Tabla 6. Resumen de estudios relacionados con la enfermedad ocular tiroidea.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Ama Sadaka	2019	Estados Unidos	Estudio retrospectivo	35 pacientes de TED	Se encontró una prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D del 20% y 31% en TED, respectivamente.	4a
Curtis J Heisel	2020	Estados Unidos	Estudio retrospectivo de casos y controles	89 pacientes con TED (TED), 89 pacientes con GD sin TED (GD) y 2 grupos de control sanos emparejados 4:1 con los casos; 356 pacientes de control sanos emparejados con el grupo TED (HC TED) y 356 pacientes HC emparejados con el grupo GD (HC GD)	Los niveles séricos bajos de vitamina D se asocian con el diagnóstico de TED. Evaluar y suplementar los niveles de vitamina D podría ser una intervención importante en el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad de Graves (GD).	4a
Teresa Planck	2018	Suecia	Estudio transversal	Parte epidemiológica: 292 pacientes con GD y 2305 controles sanos Parte clínica: 219 pacientes con GD Análisis de recaídas después del tratamiento con fármacos antitiroideos: 100 pacientes con GD Parte genética: 708 pacientes con GD con (n = 245) o sin (n = 459) oftalmopatía y 1178 controles emparejados por sexo	Los pacientes con enfermedad de Graves (GD) presentaron niveles de vitamina D más bajos en comparación con la población general; sin embargo, los niveles de vitamina D no afectaron los parámetros de laboratorio o clínicos de la GD. Los polimorfismos genéticos (SNPs) en el receptor de vitamina D (VDR) influyeron en el riesgo de desarrollar GD a través de mecanismos diferentes a la simple reducción de los niveles de vitamina D.	4a

Enfermedad tiroidea oftálmica (TED), **Enfermedad de Graves** (GD); **#** LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, la evaluación de los estudios sigue las pautas de la LEYENDA.

3.8. Uveítis

La uveítis es la inflamación de la úvea, impulsada por las células T **[248]**. Puede considerarse como un fallo del sistema inmunitario ocular, donde la enfermedad resulta de la inflamación y la destrucción del tejido. Dado que la vitamina D puede inhibir la inflamación, influir en las respuestas de las células T y regular el sistema inmunitario, es necesario examinar su participación en el desarrollo de la uveítis. En un modelo experimental de uveítis autoinmune, se encontró que la administración oral de calcitriol (la forma activa de la vitamina D) previno y revirtió la progresión de la uveítis, al reducir la respuesta inmunológica **[249]**.

Si bien en un estudio poblacional no se encontró que ninguno de los 25 pacientes con uveítis presentara deficiencia de vitamina D **[250]**, dos amplios estudios retrospectivos de casos y controles realizados en Estados Unidos sí hallaron una asociación entre niveles más bajos de vitamina D y la presencia de uveítis y escleritis, respectivamente **[251,252]**. Además, se han llevado a cabo otros estudios de casos y controles en pacientes con tipos específicos de uveítis, como uveítis anterior (AAU) o uveítis anterior no infecciosa **[253-255]**, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) **[256]**, uveítis asociada a sarcoidosis **[257]** y uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (JIA) **[258]** (**Tabla 7**). Todos estos estudios sugirieron que la deficiencia de vitamina D se asocia con el desarrollo de uveítis. Incluso, un reciente estudio prospectivo de casos y controles también informó de manera coherente sobre la asociación entre los niveles de vitamina D y la presencia de uveítis no infecciosa, tanto en pacientes con la enfermedad activa como inactiva. Estos hallazgos indican que los niveles de vitamina D se relacionan con la gravedad de la uveítis **[259]**.

Se han reportado asociaciones entre polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR) y la uveítis. Se ha encontrado que los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 y DHCR7 se asocian con menores niveles circulantes de vitamina D **[260-263]**. Un estudio realizado en una cohorte china reveló que las frecuencias del genotipo TT y del alelo T del polimorfismo DHCR7 rs12785878 fueron significativamente más altas en pacientes con enfermedad de Behçet (BD) de afectación ocular, en comparación con los controles sanos. Sin embargo, no se encontraron asociaciones similares para la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), la uveítis anterior aguda (AAU) asociada a espondilitis anquilosante, o la uveítis pediátrica **[263]**. Adicionalmente, otro estudio transversal sugirió que las variantes genéticas involucradas en el metabolismo de la vitamina D, tanto en su síntesis (anabolismo) como en su degradación (catabolismo), podrían ser relevantes en la patogénesis de la enfermedad de VKH **[25]**.

En resumen, una gran cantidad de evidencia ha demostrado que el inicio y la actividad de la uveítis se asocian con los niveles de vitamina D. Sin embargo, la mayoría de los estudios previos fueron de tipo observacional y no lograron proporcionar evidencia sobre la relación causal entre ambos. Por lo tanto, en el futuro serán necesarios estudios controlados y aleatorizados para evaluar si la suplementación con vitamina D puede ser una opción terapéutica viable para el tratamiento de la uveítis.

Tabla 7. Resumen de estudios relacionados con la uveítis.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Stephanie M. Llop	2018	Estados Unidos	Estudio retrospectivo de casos y controles	333 pacientes con uveítis, 103 pacientes con escleritis y 329 controles	La hipovitaminosis D se asoció con un mayor riesgo de inflamación ocular	4a
Lindsay A. Grotting	2017	Estados Unidos	Estudio retrospectivo de casos y controles	100 pacientes con uveítis anterior no infecciosa y 100 controles sanos	Los bajos niveles de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de uveítis anterior no infecciosa.	4a
Xianglong Yi	2011	China	Estudio de casos y controles	8 pacientes con VKH activos, 7 pacientes con VKH inactivos y 8 controles sanos	Estos hallazgos sugieren que la disminución de la expresión de $1,25(OH)_2D_3$ puede estar implicada en el desarrollo de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada(VKH). El $1,25(OH)_2D_3$ podría ser considerado como el tratamiento de esta enfermedad autoinmune ocular y multisistémica.	4b
Zeynep Dadaci	2016	Turquía	Estudio de casos y controles	20 pacientes con uveítis anterior aguda y 20 controles sanos	Se encontraron niveles séricos significativamente bajos de vitamina D en pacientes con uveítis anterior aguda, lo que sugiere que la deficiencia de vitamina D puede influir en la patogénesis de la uveítis anterior.	4a
TC Mitulescu	2016	Rumania	Estudio de casos y controles	11 pacientes con AS con AAU, 23 pacientes con AS sin AAU y 18 controles sanos	Los niveles alterados de vitamina D afectan el equilibrio entre el péptido antimicrobiano LL-37, la citoquina IL-8 y el amiloide sérico A, lo que sugiere una asociación con la uveítis anterior aguda (AAU), una manifestación extraarticular de la espondilitis anquilosante(AS).	4b
Lucía Sobrin	2018	Estados Unidos	Estudio retrospectivo de casos y controles	558 pacientes con uveítis no infecciosa y 2790 controles sanos	La hipovitaminosis D podría ser un factor de riesgo para la uveítis no infecciosa.	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Zelia K. Chiu	2020	Australia	Estudio prospectivo de casos y controles	74 pacientes con uveítis no infecciosa activa y 77 inactiva y 594 controles de la población general local	Los participantes con uveítis activa mostraron niveles séricos de $25(OH)D_3$ significativamente más bajos que los pacientes con uveítis inactiva y las estimaciones de referencia de la población local. Se ha observado que la suplementación con vitamina D estaba asociada con una menor actividad de la uveítis, al igual que la exposición al sol en aquellos con deficiencia de vitamina D.	4a
Ma'an Abdullah Al-Barry	2016	Arabia	Estudio transversal	39 pacientes con VKH y 50 controles sanos	Los niveles bajos de vitamina D podrían influir en la patogénesis de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), y las mutaciones en los genes implicados en el metabolismo (anabolismo y catabolismo) de la vitamina D podrían ser relevantes en la patobiología de la VKH.	3b
Julien Rohmer	2020	Francia	Estudio retrospectivo	59 pacientes con uveítis	La medición de los niveles séricos de $25(OH)D_3$ y $1,25(OH)_2D_3$ constituye una herramienta útil en el estudio etiológico de pacientes con uveítis de causa desconocida, dado que una elevada relación $1,25(OH)_2D_3/25(OH)D_3$ sugiere la presencia de sarcoidosis ocular.	4a
Claudia Sengler	2018	Alemania	Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y controlado	360 pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) y 360 controles sanos	La deficiencia de $25(OH)D_3$ era común y se asociaba con una mayor actividad de la enfermedad y un mayor riesgo de desarrollar uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (JIA).	3a
Marta Mora González	2018	Estados Unidos	Estudio transversal de base poblacional	25 pacientes con uveítis y un número desconocido de controles sin uveítis	Ninguno de los 25 pacientes mostró concentraciones séricas de vitamina D dentro del rango de deficiencia (≤ 30 nmol/L).	3b

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), **espondilitis anquilosante** (AS), **uveítis anterior aguda** (AAU); **#** LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, la calificación de los estudios sigue las pautas de LEYENDA.

3.9. Retinoblastoma

La vitamina D ha demostrado tener funciones antineoplásicas contra diversos tipos de cáncer, al influir en procesos como la diferenciación celular, la regulación de la apoptosis, la inhibición de la angiogénesis y el bloqueo del ciclo celular en múltiples tipos tumorales **[20]**. Estudios en modelos animales han sugerido que análogos de la vitamina D inhibieron el crecimiento de tumores de retinoblastoma (RB) en ratones atímicos, al aumentar los niveles de apoptosis, lo cual se asoció con una mayor expresión de las proteínas p53 y p21 **[264,265]**. Sin embargo, debido a la extremadamente baja incidencia del RB, se han realizado pocos estudios clínicos sobre el efecto de la vitamina D en esta neoplasia. Dos estudios recientes realizados en México encontraron que la exposición solar durante los primeros años de vida podría tener un efecto protector contra el RB, e incluso disminuir el grado de diseminación intraocular en niños con RB bilateral **[266,267]** (**Tabla 8**). Sin embargo, el RB es un cáncer pediátrico que suele presentarse entre los 1 y 2 años de edad, tanto en la forma unilateral como bilateral. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para confirmar y comprender mejor la asociación entre los niveles de vitamina D y el desarrollo del retinoblastoma.

Tabla 8. Resumen de estudios relacionados con el tumor incluidos.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Fabiola Mejía-Rodríguez	2021	México	Estudio de casos y controles	126 pacientes con RB esporádico y 102 controles sanos	La latitud geográfica y el número de días de exposición a la temporada de primavera-verano durante los 6 a 11,9 meses de vida se asociaron inversamente con el riesgo de retinoblastoma esporádico en niños que recibieron lactancia materna exclusiva.	4a
Manuela Orjuela-Grimm	2021	México	Estudio de casos y controles	259 pacientes con RB unilateral, 120 con RB bilateral y 132 controles sanos	La exposición a la radiación solar en los primeros años de vida tiene un efecto protector contra el desarrollo de retinoblastoma y puede disminuir el grado de propagación intraocular en niños con retinoblastoma (RB) bilateral.	4a
Los zapatos de Michael M	2015	Alemania	Estudio transversal	14 pacientes con RB unilateral y 19 con RB bilateral	El 51.7% de los pacientes con retinoblastoma presentaban deficiencia de vitamina D, mientras que el 13.7% de ellos tenían una deficiencia severa de esta vitamina.	3b

Retinoblastoma (RB); **#** LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, la calificación de los estudios sigue las pautas de LEYENDA.

3.10. Catarata

Durante los últimos 20 años, la prevalencia de cataratas ha disminuido debido a los avances en la tecnología quirúrgica. Sin embargo, en los países de ingresos medios y bajos, la catarata sigue siendo la principal causa de pérdida visual, responsable del 50% de los casos de ceguera a nivel mundial **[269]**. La catarata se produce por la pérdida de transparencia del cristalino, que se vuelve opaco **[269]**. Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición a la radiación ultravioleta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de catarata **[270-272]**. Dado que la principal fuente natural de vitamina D es la exposición a la luz solar, se ha planteado que la vitamina D podría estar involucrada en la fisiopatología de la catarata. La opacidad del cristalino es el resultado del estrés oxidativo **[273]**. Puesto que la vitamina D tiene propiedades antioxidantes y puede proteger a las células del daño oxidativo **[69-71]**, se ha sugerido que podría tener un efecto protector contra la formación de cataratas, además de influir en el metabolismo del cristalino.

Existen diversos estudios que han intentado encontrar la asociación entre la vitamina D y la catarata (**Tabla 9**). Un amplio estudio transversal realizado en Corea del Sur, con 16,086 participantes de 40 años o más, demostró que los niveles séricos de 25(OH)D (vitamina D) se asociaban de manera inversa con el riesgo de desarrollar catarata nuclear **[274]**. De manera similar, otro estudio surcoreano en 18,804 sujetos también encontró que el riesgo de catarata disminuía en los hombres con mayores niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, en comparación con aquellos con niveles más bajos. Sin embargo, esta asociación no fue significativa en el caso de las mujeres **[275]**. Otros estudios realizados en Egipto **[276]**, Turquía **[277,278]** y el Reino Unido **[279]** también han mostrado que los pacientes con catarata suelen presentar niveles séricos bajos de vitamina D. No obstante, un estudio **[280]** reportó que los niveles séricos de 25(OH)D no se relacionaban con la presencia de opacidades nucleares del cristalino.

En resumen, todos los estudios realizados hasta el momento tienen un diseño transversal o retrospectivo, por lo que la relación causal entre la vitamina D y la catarata aún necesita ser demostrada mediante estudios prospectivos de cohorte a gran escala o ensayos clínicos aleatorizados (RCT) adicionales. La catarata es una enfermedad esencialmente tratable. Por lo tanto, el diseño de futuros estudios debería tener como objetivo determinar si la suplementación con vitamina D podría proteger a las personas mayores contra el desarrollo de cataratas.

Tabla 9. Resumen de estudios relacionados con la catarata.

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Aidenloo Naser Samadi	2021	Irán	Estudio transversal	216 pacientes con catarata nuclear, 336 pacientes con catarata cortical, 140 pacientes con catarata subcapsular posterior, 549 pacientes con catarata mixta y 200 controles normales	Los niveles séricos de 25(OH)D_3 se asociaron de manera inversa con el riesgo de desarrollar catarata nuclear y catarata cortical en mujeres, pero no se encontró asociación con la catarata subcapsular posterior o la catarata mixta. Por otro lado, no se observó ninguna asociación entre los niveles de vitamina D y la cataractogénesis en hombres.	4a
Donghyun Jee	2015	Corea del Sur	Estudio transversal de base poblacional	18.804 participantes (7993 con cataratas relacionadas con la edad, 1332 con antecedentes de cirugía de cataratas y 9479 participantes sin cataratas)	En los hombres, niveles séricos más elevados de 25(OH)D_3 se asociaron con un menor riesgo de padecer cataratas relacionadas con la edad; sin embargo, no se observó esta asociación en mujeres.	4a
Parque Sangshin	2016	Corea del Sur	Estudio transversal	16.086 participantes (cortical, 1562; nuclear, 4116; subcapsular anterior, 174; subcapsular posterior, 87; mixto, 1013; Q1, 3215; Q2, 3214; Q3, 3217; Q4, 3226; y Q5, 3214)	Concentraciones séricas más elevadas de 25(OH)D_3 se asociaron con un menor riesgo de padecer catarata nuclear.	4a
Caglar Okem	2021	Turquía	Estudio seccional de casos y controles	37 pacientes con cataratas y 53 controles sanos	La presencia de deficiencia de vitamina D se asoció con la aparición prematura de cataratas relacionadas con el envejecimiento.	4a
Prethy Rao	2015	Estados Unidos	Estudio transversal	1278 participantes (catarata nuclear, 516; Q1, 256; Q2, 257; Q3, 254; Q4, 256; y Q5, 255)	No existe asociación significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D_3 y la catarata nuclear.	4a

Primer autor	Año	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Craig J. Brown	2015	Estados Unidos	Diseño de estudio transversal	175 pacientes con cataratas	La deficiencia de vitamina D se asoció con catarata subcapsular posterior.	4b
K. Atalay	2020	Turquía	Estudio transversal de base hospitalaria	26 pacientes con catarata subcapsular posterior y 53 pacientes con catarata relacionada con la edad sin catarata subcapsular posterior	Los pacientes con catarata relacionada con la edad pero sin afectación subcapsular posterior, mostraron un nivel de vitamina D significativamente menor a 20 ng/mL (nivel de insuficiencia de vitamina D).	4b
Min-Chul Cho	2020	Corea del Sur	Estudio prospectivo	87 pacientes con cataratas seniles y 49 pacientes con cataratas diabéticas	Niveles más altos de $25(OH)D_3$ en el humor acuoso se relacionaron con el desarrollo de catarata en pacientes diabéticos.	3a
Marwa Mahmoud Abdellan	2019	Egipto	Estudio de casos y controles	325 pacientes con cataratas y 385 controles sanos	La deficiencia de vitamina D podría estar implicada en el desarrollo de catarata relacionada con la edad.	4a

LEYENDA para estudios de casos y controles, de cohortes y transversales, la calificación de los estudios sigue las pautas de LEYENDA.

3.11. Otras Enfermedades Oculares

Además de las enfermedades descritas anteriormente, algunos estudios han reportado una asociación entre la vitamina D y ciertas enfermedades oculares curables o poco comunes (**Tabla 10**). Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes con queratoconjuntivitis vernal presentan niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos, según estudios de casos y controles realizados en Turquía **[284,285]**, Italia **[286]** e Irán **[287]**. De manera similar, la deficiencia de vitamina D también se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con queratocono **[288-290]**, oclusiones venosas de la retina **[291,292]** y neuritis óptica **[293-295]**. Sin embargo, en el caso de los niños con conjuntivitis alérgica, los resultados han sido contradictorios. Mientras que dos estudios **[296,297]** encontraron niveles de vitamina D significativamente más altos en los pacientes, otros estudios han reportado conclusiones completamente opuestas **[298,299]**.

Es evidente que la vitamina D se asocie con la mayoría de las enfermedades oculares, desde el segmento anterior hasta la retina. Una posible explicación es que la vitamina D o sus metabolitos desempeñen un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad del metabolismo y la estructura ocular. Se ha sugerido que niveles más altos de 25(OH)D (vitamina D) en el humor acuoso podrían tener una influencia sobre diversas patologías oculares **[119,283]**. De igual manera, los cambios en la estructura y función ocular, como el contraste espacial **[300]**, la sensibilidad al contraste visual **[301]**, el grosor de la coroides **[302-304]**, el endotelio corneal **[305]** y el grosor macular **[306]**, podrían verse afectados por los niveles séricos de vitamina D. Sin embargo, esta asociación no implica necesariamente una relación causal. La vitamina D podría estar actuando simplemente como un marcador del estado de salud general. Las personas con un estado deficiente de salud o menor agudeza visual tienden a tener menos actividades al aire libre y, por lo tanto, menos exposición a la luz solar. De hecho, algunos estudios han encontrado una asociación positiva o incluso otros estudios no encuentran una relación significativa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de pterigión **[275, 307-310]**. Esto se debe a que las actividades al aire libre son un importante factor de riesgo para la aparición de esta patología ocular **[311,312]**.

10. Resumen de estudios relacionados con otras enfermedades oculares.

Primer autor	Año	País	Enfermedad	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Gonul Karatas Durusoy	2020	Turquía	VKC	Estudio de casos y controles	46 pacientes con VKC y 40 controles sanos	Los pacientes pediátricos con queratoconjuntivitis vernal (VKC) presentan niveles séricos más reducidos de 25(OH)D_3 en comparación con los controles sanos.	4b
Ana María Zicari	2016	Italia	VKC	Prospectivo	47 pacientes con VKC y 63 controles sanos	Los niños con queratoconjuntivitis vernal (VKC) presentan niveles séricos más bajos de 25(OH)D en comparación con los controles sanos. Además, los niveles de 25(OH)D se relacionaron de forma significativa con la severidad de la enfermedad	3b
Banu Bozkurt	2016	Turquía	VKC	Estudio de casos y controles	29 pacientes con VKC y 62 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D en los pacientes pediátricos con queratoconjuntivitis vernal (VKC) fueron significativamente más bajos en comparación con los controles sanos. Se encontró que el 48.3% de los niños con VKC y el 22.6% de los niños sanos presentaban deficiencia grave de vitamina D.	4b
Rana Sorkhabi	2021	Irán	VKC	Estudio de casos y controles	39 pacientes con VKC y 32 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D_3 en pacientes con VKC fueron significativamente más bajos que en los controles sanos. Se observó una correlación inversa, aunque estadísticamente no significativa, entre los niveles de vitamina D sérica y la gravedad de la enfermedad.	4a
Daniele Giovanni Ghiglioni	2019	Italia	VKC	Prospectivo	71 pacientes con VKC (mixta, 46; tarsales, 19; y limbares, 6)	Se observó una gran diferencia en los niveles séricos de 25(OH)D entre los pacientes pediátricos con queratoconjuntivitis vernal (VKC) de localización limbar y de localización tarsal. El tratamiento oftálmico con colirios	3b

Primer autor	Año	País	Enfermedad	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
						inmunomoduladores mejoró de los niveles séricos de 25(OH)D.	
Mehmet Gökhan Aslan	2021	Italia	KCN	Estudio de casos y controles	28 pacientes con KCN progresiva, 27 pacientes con KCN no progresiva y 30 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D_3 en KCN fueron significativamente inferiores a los de los controles sanos. La disminución de los niveles de vitamina D aumentó significativamente la probabilidad de KCN no progresivo y de KCN progresivo 1,23 y 1,29 veces, respectivamente.	4a
Serkan Akkaya	2020	Turquía	KCN	Estudio de casos y controles	100 pacientes con KCN y 100 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más reducidos en el grupo de pacientes con queratocono (KCN) en comparación con el grupo control sano, pero no se halló una diferencia significativa en la distribución de los niveles de vitamina D entre los subgrupos de KCN con distinta severidad de la enfermedad.	4a
Siamak Zarei-Ghanavati	2020	Irán	KCN	Diseño de estudio transversal	100 pacientes con KCN y 100 controles sanos	Se halló un nivel sérico de 25(OH)D más reducido en el grupo de pacientes con queratocono (KCN) en comparación con el grupo control, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos subgrupos de KCN clasificados por estadío de la enfermedad.	4a
Sevil Bilir Goksugur	2015	Turquía	ARC	Estudio de casos y controles	22 pacientes con ARC y 31 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D3 se asociaron con la aparición de rinoconjuntivitis alérgica (ARC) en población pediátrica.	4a
Alper Yenign	2015	Turquía	ARC	Estudio transversal prospectivo	42 pacientes con ARC y 35 controles sanos	Los niveles plasmáticos de 25(OH)D_3 en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (ARC) fueron significativamente inferiores a los del grupo de control.	4a

Primer autor	Año	País	Enfermedad	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Zeynep Dadaci	2014	Turquía	ARC estacional	Estudio de casos y controles	49 pacientes con ARC estacional y 44 controles sanos	Los niveles plasmáticos de 25(OH)D en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (ARC) de tipo estacional en determinadas épocas del año fueron significativamente más reducidos en comparación con el grupo control.	4a
Farhan Khashim Alswailmi	2021	Arabia Saudita	ARC estacional	Estudio transversal de casos y controles	26 pacientes con ARC estacional y 26 controles sanos	El nivel medio de vitamina D fue significativamente mayor en pacientes con ARC estacional. Niveles altos de vitamina D sérica podrían estar relacionados con el ARC estacional.	4b
Lin Chen	2014	China	Chalazión	Estudio prospectivo de casos y controles	88 pacientes con chalazión y 72 controles sanos	No hay diferencias significativas en la vitamina D	4b
Kubra Serefoglu Cabuk	2020	Turquía	Blefaroespasmo	Estudio prospectivo de casos y controles	50 pacientes con blefaroespasmo y 22 controles sanos	Los niveles séricos de 25(OH)D_3 presentaron una correlación inversa moderada con la gravedad del blefaroespasmo (puntuación de gravedad de Jankovic).	4b
Cabañas de Emrah Utku	2017	Turquía	Retinopatía	Prospectivo	97 pacientes prematuros	Los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más bajos en los lactantes con retinopatía del prematuro en comparación con los pacientes sin esta complicación oftálmica.	3a
Sedat Arikan	2020	Turquía	Sensibilidad al contraste visual	Prospectivo	41 pacientes con VDD y 30 controles sin VDD	La deficiencia de vitamina D provoca una disminución en la función de sensibilidad al contraste visual.	3a

Primer autor	Año	País	Enfermedad	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Emrah Özturk	2020	Turquía	Sensibilidad al contraste visual	Prospectivo	42 pacientes con VDD y 34 con niveles normales de control	La deficiencia de vitamina D (VDD) tuvo efectos negativos sobre la función de sensibilidad al contraste de visibilidad y también causó diferencias de espesor en ciertos segmentos de las capas de la retina.	3a
Aydemir Gozde Aksoy	2022	Turquía	Grosor de la coroides	Estudio de casos y controles	46 pacientes con DM con VDD, 42 pacientes con DM con niveles normales de vitamina D y 73 controles sanos	No se evidenciaron diferencias en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) entre los tres grupos. La deficiencia de vitamina D (VDD) no tiene efecto sobre la RNFL. Sin embargo, se observó una correlación positiva entre el espesor coroideo macular (CT) y los niveles de vitamina D en pacientes diabéticos con VDD.	4a
Esra Vural	2020	Turquía	Grosor de la coroides	Estudio prospectivo de casos y controles	30 pacientes con VDD y 30 controles de nivel normal	Se observó una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y el espesor coroideo subfoveal, así como con el espesor coroideo peripapelar en las regiones inferior y nasal, en la totalidad de los participantes.	4a
Hasan Oncul	2020	Turquía	Grosor de la coroides	Estudio prospectivo de casos y controles	65 pacientes con VDD y 60 controles de nivel normal	Los pacientes con deficiencia de vitamina D (VDD) presentaron una coroides de menor espesor, el cual se incrementó después de la implementación de la terapia de suplementación de vitamina D.	4a
Cem Cankaya	2018	Estados Unidos	Endotelio corneal	Estudio de casos y controles	58 pacientes con VDD y 40 controles de nivel normal	La densidad celular endotelial corneal media y la relación media de células hexagonales en los pacientes con deficiencia de vitamina D (VDD) fueron menores en comparación con los controles sanos. De igual manera, el coeficiente de variación medio en los sujetos con VDD resultó superior al de los controles. La VDD podría tener un impacto sobre la capa endotelial corneal.	4a

Primer autor	Año	País	Enfermedad	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Resultado principal	Tasa #
Alix Graffe	2014	Francia	Grosor macular	Diseño de estudio transversal	62 pacientes (17 y 45 con insuficiencia y suficiencia de vitamina D, respectivamente)	La insuficiencia de vitamina D se asoció con una reducción del espesor macular sin disfunción macular.	4a
Unal Mutlu	2016	Países Bajos	Microvascularización de la retina	Estudio prospectivo de base poblacional	5675 sujetos (muestra total) y 2973 sujetos (submuestra)	Las personas con niveles más bajos de vitamina D tenían una mayor probabilidad de presentar retinopatía. Los niveles reducidos de vitamina D se asociaron con calibres venulares más amplios.	3a
Hatice Daldal	2021	Turquía	Hallazgos oculares	Prospectivo	98 pacientes (41, 45 y 12 tenían deficiencia grave, deficiente e insuficiente de vitamina D, respectivamente)	La vitamina D puede estar relacionada con el adelgazamiento de la capa RNFL en la mácula y la nariz.	3a
Karabulut Mujdat	2022	Turquía	Microvascularidad de la retina	Estudio de casos y controles	98 pacientes con VDD y 96 controles sanos	Se observó una asociación negativa significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la densidad vascular en toda la imagen, así como en las regiones parafoveal y perifoveal del plexo capilar profundo, en el grupo de estudio (rho de Spearman = -0,71, p = 0,043; rho de Spearman = -0,79, p = 0,011; y rho de Spearman = -0,74, p = 0,032; respectivamente).	4a

VKC: queratoconjuntivitis vernal; **KCN**: queratocono; **ARC:** rinoconjuntivitis alérgica; **VDD**: deficiencia de vitamina D; **#** LEGEND para estudios de casos y controles, cohortes y transversales; la clasificación de los estudios sigue las directrices de LEGEND

4. PERSPECTIVA

En esta revisión sistemática, hemos resumido la evidencia sobre los efectos de la vitamina D en diversas enfermedades oculares. No obstante, muchos de los estudios revisados presentan limitaciones importantes, por lo que la interpretación de los resultados debe hacerse teniendo en cuenta dichas limitaciones.

En primer lugar, la definición de deficiencia de vitamina D ha presentado diversidad de criterios entre los diferentes estudios, lo cual afecta la comparabilidad de los resultados. Hasta 1998, la deficiencia de vitamina D se definía como un nivel sanguíneo de 25(OH)D (la forma circulante de la vitamina D) inferior a 10 ng/mL (25 nmol/L), que representa la concentración total de 25-hidroxivitamina D_2 y 25-hidroxivitamina D_3. Sin embargo, en 1998 esta definición se modificó, estableciéndose un nuevo umbral de 25(OH)D < 20 ng/mL (50 nmol/L). Uno de los motivos para este cambio fue la implicación de la hormona paratiroidea (PTH): se determinó que los adultos requieren un nivel sérico de 25(OH)D de al menos 50 nmol/L para alcanzar niveles óptimos de PTH **[319]**. Además, algunos estudios han utilizado enfoques como quintiles o cuartiles para analizar los datos, en lugar de los puntos de corte estándar. En este contexto, sugerimos que los futuros estudios deberían emplear una clasificación común para analizar los niveles séricos de vitamina D, con el fin de facilitar la comparación objetiva de los resultados entre diferentes investigaciones.

En segundo lugar, los niveles de vitamina D se encuentran asociados a diversos factores socioeconómicos, de estilo de vida y dietéticos. Estos factores son de gran relevancia al considerar el inicio o desarrollo de enfermedades oculares. Por lo tanto, los estudios futuros deberían identificar y evaluar estos factores como posibles variables de confusión en los análisis estadísticos.

Por último, pocos estudios han proporcionado evidencia causal sobre si la suplementación con vitamina D puede disminuir la prevalencia de enfermedades oculares. Actualmente, la evidencia disponible es insuficiente para confirmar el mecanismo de acción de la vitamina D en las afecciones oculares. Además, las investigaciones sobre las enzimas metabólicas involucradas también son importantes para comprender por qué se encuentran niveles significativamente bajos de vitamina D en pacientes con enfermedades oculares. En resumen, entre todas las enfermedades oculares, la asociación entre la vitamina D y la degeneración macular asociada a la edad (AMD) no está clara, mientras que los ensayos clínicos en el síndrome del ojo seco (DES) o la retinopatía diabética (DR) requieren muestras más grandes en diferentes poblaciones étnicas. En otras enfermedades oculares, como cataratas, miopía y uveítis, no se han reportado ensayos controlados aleatorios ni cohortes prospectivas, por lo que sus vínculos con la vitamina D siguen sin estar del todo claros.

5. VITAMINA D Y CUIDADO OCULAR

La vitamina D puede posicionarse como una intervención potencial para diversas enfermedades oculares. Si bien los hallazgos para ciertas afecciones oculares han sido inconsistentes, aún pueden servir como referencia para futuros estudios que examinen los efectos terapéuticos de la vitamina D en este tipo de enfermedades. Esto incrementa su importancia dado que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud generalizado a nivel mundial, y la vitamina D cuenta con amplios márgenes de dosis

segura y efectos adversos poco frecuentes. Aunque se requiere mayor evidencia proveniente de ensayos controlados aleatorios para confirmar el efecto de la vitamina D sobre las diversas enfermedades oculares, se recomienda mantener los niveles sanguíneos de 25(OH)D_3 en un rango adecuado (25-50 nmol/L). Esto se puede lograr a través de la exposición al sol, permitiendo que la piel quede al descubierto, así como mediante la suplementación diaria con 400-800 unidades internacionales (10 a 20 µg) de vitamina D.

El cuerpo humano también puede obtener vitamina D de forma natural a través de la exposición a la luz solar. Sin embargo, se debe evitar tanto la exposición prolongada a la luz solar sin protección, lo cual también aumenta el riesgo de cataratas y degeneración macular, así como evitar completamente la exposición solar mediante el uso de protectores solares con filtro UVB. Diversos factores afectan la producción de vitamina D, y una producción más eficiente se puede lograr cuando la persona se encuentra más cerca del ecuador, tiene un tono de piel más claro y/o expone amplias superficies de la piel durante el mediodía del verano sin utilizar protector solar. En general, de 5 a 30 minutos de exposición solar en la cara, brazos, piernas o espalda sin protección, entre las 10 a.m. y las 3 p.m., dos o tres veces por semana, es suficiente para obtener una adecuada cantidad de vitamina D. Si bien la vitamina D puede ser beneficiosa para la salud ocular, la exposición solar prolongada también se asocia con quemaduras en la córnea, crecimientos de tejido en la esclerótica, cataratas y degeneración macular. Por lo tanto, se recomienda el uso de sombreros y gafas de sol para proteger los ojos del daño por radiación UV.

6. CONCLUSIONES

Diversos estudios epidemiológicos y clínicos han establecido una asociación entre la deficiencia de vitamina D y diversas patologías oculares, como miopía, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinopatía diabética, síndrome de ojo seco, oftalmopatía tiroidea, uveítis, retinoblastoma y cataratas, entre otras. Si bien la vitamina D se ha vinculado a mecanismos fisiopatológicos relacionados con estas enfermedades, estos mecanismos son complejos, y el entendimiento actual de los mismos sigue siendo limitado. La vitamina D no solo interviene en la homeostasis del metabolismo mineral, sino que también posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. De igual manera, influye en la modulación de la angiogénesis, así como en la regulación del ciclo celular, incluyendo procesos como proliferación, diferenciación y apoptosis. Se ha demostrado la presencia del receptor de vitamina D (VDR) y de las enzimas reguladoras de la vitamina D en los tejidos oculares, lo que sugiere que estos tejidos pueden activar y regular la vitamina D, destacando su importancia para el mantenimiento de la salud ocular.

Referencias

1. Plum L.A., DeLuca H.F. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9:941–955. doi: 10.1038/nrd3318. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:10145. doi: 10.3390/ijms20010145. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Zhang R., Naughton D.P. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr. J.* 2010;9:65. doi: 10.1186/1475-2891-9-65. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Al-Ishaq R.K., Kubatka P., Brozmanova M., Gazdikova K., Caprnda M., Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch. Physiol. Biochem.* 2021;127:195–209. doi: 10.1080/13813455.2019.1628064. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017;46:1039–1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Adamczak M., Surma S., Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. *Curr. Hypertens. Rep.* 2020;22:57. doi: 10.1007/s11906-020-01059-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Seshadri K.G., Tamilselvan B., Rajendran A. Role of Vitamin D in Diabetes. *J. Endocrinol. Metab.* 2011;1:47–56. doi: 10.4021/jem23w. [CrossRef] [Google Scholar]
9. Jani R., Mhaskar K., Tsiampalis T., Kassaw N.A., González M.Á.M., Panagiotakos D.B. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and the risk of cardiovascular diseases. Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31:3282–3304. doi: 10.1016/j.numecd.2021.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Jeon S.M., Shin E.A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp. Mol. Med.* 2018;50:1–14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O., Sun A., Hediger M.A., Lytton J., Hebert S.C. Cloning and characterization of an extracellular $Ca(2^{+})$–sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575–580. doi: 10.1038/366575a0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Holick M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009;19:73–78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021;11:255. doi: 10.3390/metabo11040255. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Bikle D.D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem. Biol.* 2014;21:319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Zmijewski M.A., Carlberg C. Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp. Dermatol.* 2020;29:876–884. doi: 10.1111/exd.14147. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Kim S., Shevde N.K., Pike J.W. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNA–binding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 2005;20:305–317. doi: 10.1359/JBMR.041112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Skowron K., Pawlicka I., Gil K. The role of vitamin D in the pathogenesis of ocular diseases. *Folia Med. Cracov.* 2018;58:103–118. [PubMed] [Google Scholar]
19. Jamali N., Wang S., Darjatmoko S.R., Sorenson C.M., Sheibani N. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25(OH)2D3. *PLoS ONE.* 2017;12:e0190131. doi: 10.1371/journal.pone.0190131. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Reins R.Y., McDermott A.M. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp. Eye Res.* 2015;134:101–110. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Alsalem J.A., Patel D., Susarla R., Coca-Prados M., Bland R., Walker E.A., Rauz S., Wallace G.R. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:2140–2147. doi: 10.1167/iovs.13-13019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Yin Z., Pintea V., Lin Y., Hammock B.D., Watsky M.A. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:7359–7364. doi: 10.1167/iovs.11-7605. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Verstappen A., Parmentier M., Chirnoaga M., Lawson D.E., Pasteels J.L., Pochet R. Vitamin D–dependent calcium binding protein immunoreactivity in human retina. *Ophthalmic Res.* 1986;18:209–214. doi: 10.1159/000265436. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Rullo J., Pennimpede T., Mehraban Far P., Strube Y.N., Irrcher I., Urton T., Bona M., Gonder T., Campbell R.J., Ten Hove M., et al. Intraocular calcidiol: Uncovering a role for vitamin D in the eye. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;197:105536. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105536. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Al-Barry M.A., Albalawi A.M., Sayf M.A., Badawi A., Afzal S., Latif M., Samman M.I., Basit S. Sequence analysis of four vitamin D family genes (VDR, CYP24A1, CYP27B1 and CYP2R1) in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) patients: Identification of a potentially pathogenic variant in CYP2R1. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:172. doi: 10.1186/s12886-016-0354-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Serefoglu Cabuk K., Tunc U., Ozturk Karabulut G., Fazil K., Karaagac Gunaydin Z., Asik Nacaroglu S., Taskapili M. Serum calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D in benign essential blepharospasm. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020;258:1293–1297. doi: 10.1007/s00417-020-04650-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta–Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Ma L.-L., Wang Y.-Y., Yang Z.-H., Huang D., Weng H., Zeng X.-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: What are they and which is better? *Mil. Med. Res.* 2020;7:7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Clark E., Burkett K., Stanko-Lopp D. Let Evidence Guide Every New Decision (LEGEND): An evidence evaluation system for point-of-care clinicians and guideline development teams. *J. Eval. Clin. Pract.* 2009;15:1054–1060. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01314.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Dolgin E. The myopia boom. *Nature.* 2015;519:276–278. doi: 10.1038/519276a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Zadnik K., Satariano W.A., Mutti D.O., Sholtz R.I., Adams A.J. The effect of parental history of myopia on children's eye size. *JAMA.* 1994;271:1323–1327. doi: 10.1001/jama.1994.03510410035029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Lam D.S., Fan D.S., Lam R.F., Rao S.K., Chong K.S., Lau J.T., Lai R.Y., Cheung E.Y. The effect of parental history of myopia on children's eye size and growth: Results of a

longitudinal study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49:873–876. doi: 10.1167/iovs.06-1097. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Fan Q., Verhoeven V.J., Wojciechowski R., Barathi V.A., Hysi P.G., Guggenheim J.A., Hohn R., Vitart V., Khawaja A.P., Yamashiro K., et al. Meta–analysis of gene–environment–wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nat. Commun.* 2016;7:11008. doi: 10.1038/ncomms11008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Rose K.A., Morgan I.G., Ip J., Kifley A., Huynh S., Smith W., Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology.* 2008;115:1279–1285. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Dirani M., Tong L., Gazzard G., Zhang X., Chia A., Young T.L., Rose K.A., Mitchell P., Saw S.M. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93:997–1000. doi: 10.1136/bjo.2008.150979. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Jones L.A., Sinnott L.T., Mutti D.O., Mitchell G.L., Moeschberger M.L., Zadnik K. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:3524–3532. doi: 10.1167/iovs.06-1118. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Low W., Dirani M., Gazzard G., Chan Y.H., Zhou H.J., Selvaraj P., Au Eong K.G., Young T.L., Mitchell P., Wong T.Y., et al. Family history, near work, outdoor activity, and myopia in Singapore Chinese preschool children. *Br. J. Ophthalmol.* 2010;94:1012–1016. doi: 10.1136/bjo.2009.173187. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. He M., Xiang F., Zeng Y., Mai J., Chen Q., Zhang J., Smith W., Rose K., Morgan I.G. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:1142–1148. doi: 10.1001/jama.2015.10803. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Choi J.A., Han K., Park Y.M., La T.Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:2041–2047. doi: 10.1167/iovs.13-12853. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Guggenheim J.A., Williams C., Northstone K., Howe L.D., Tilling K., St. Pourcain B., McMahon G., Lawlor D.A. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:8550–8558. doi: 10.1167/iovs.14-15839. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Mutti D.O., Marks A.R. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom. Vis. Sci.* 2011;88:377–382. doi: 10.1097/OPX.0b013e31820b0385. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Tideman J.W., Polling J.R., Voortman T., Jaddoe V.W., Uitterlinden A.G., Hofman A., Vingerling J.R., Franco O.H., Klaver C.C. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children. *Eur. J. Epidemiol.* 2016;31:491–499. doi: 10.1007/s10654-016-0128-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Yazar S., Hewitt A.W., Black L.J., McKnight C.M., Mountain J.A., Sherwin J.C., Oddy W.H., Coroneo M.T., Lucas R.M., Mackey D.A. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:4552–4559. doi: 10.1167/iovs.14-14589. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Kwon J.W., Choi J.A., La T.Y., Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with myopia in the Korea national health and nutrition examination survey. *Medicine.* 2016;95:5012. doi: 10.1097/MD.0000000000005012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Williams K.M., Bentham G.C., Young I.S., McGinty A., McKay G.J., Hogg R., Hammond C.J., Chakravarthy U., Rahu M., Seland J., 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;135:47–53. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4752. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Specht I.O., Jacobsen N., Frederiksen P., Heitmann B.L. Neonatal vitamin D status and myopia in young adult men. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:500–505. doi: 10.1111/aos.14349. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Jung B.J., Jee D. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and myopia in general Korean adults. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68:15–22. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Chou H.D., Yao T.C., Huang Y.S., Huang C.Y., Yang M.L., Sun M.H., Chen H.C., Liu C.H., Chu S.M., Hsu J.F., et al. Myopia in school-aged children with preterm birth: The roles of time spent outdoors and serum vitamin D. *Br. J. Ophthalmol.* 2021;105:468–472. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315663. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Lingham G., Mackey D.A., Zhu K., Lucas R.M., Black L.J., Oddy W.H., Holt P., Walsh J.P., Sanfilippo P.G., Chan She Ping-Delfos W., et al. Time spent outdoors through childhood and adolescence–assessed by 25-hydroxyvitamin D concentration–and risk of myopia at 20 years. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:679–687. doi: 10.1111/aos.14709. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Han S.B., Jang J., Yang H.K., Hwang J.M., Park S.K. Prevalence and risk factors of myopia in adult Korean population: Korea national health and nutrition examination survey 2013–2014 (KNHANES VI) *PLoS ONE.* 2019;14:e0211204. doi: 10.1371/journal.pone.0211204. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Gao F., Li P., Liu Y.Q., Chen Y. Association study of the serum 25(OH)D concentration and myopia in Chinese children. *Medicine.* 2021;100:e26570. doi: 10.1097/MD.0000000000026570. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Lingham G., Yazar S., Lucas R.M., Walsh J.P., Zhu K., Hunter M., Lim E.M., Cooke B.R., Mackey D.A. Low 25-Hydroxyvitamin D Concentration Is Not Associated With Refractive Error in Middle-Aged and Older Western Australian Adults. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2019;8:13. doi: 10.1167/tvst.8.1.13. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Hwang H.S., Chun M.Y., Kim J.S., Oh B., Yoo S.H., Cho B.J. Risk Factors for High Myopia in Koreans: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr. Eye Res.* 2018;43:1052–1060. doi: 10.1080/02713683.2018.1472286. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Harb E.N., Wildsoet C.F. Nutritional Factors and Myopia: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Optom. Vis. Sci.* 2021;98:458–468. doi: 10.1097/OPX.0000000000001694. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Wahyudi D., Reiki W., Hardhono. Suhartono The Effect of Vitamin-D and Sunlight to Progressive Myopia in Students with Glasses Correction. *Pak. J. Med. Health Sci.* 2020;14:1588–1591. [Google Scholar]

56. 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.* 2022;9:809787. doi: 10.3389/fmed.2022.809787. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Tang S.M., Lau T., Rong S.S., Yazar S., Chen L.J., Mackey D.A., Lucas R.M., Pang C.P., Yam J.C. Vitamin D and its pathway genes in myopia: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103:8–17. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312159. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Mutti D.O., Cooper M.E., Dragan E., Jones-Jordan L.A., Bailey M.D., Marazita M.L., Murray J.C., Zadnik K., Group C.S. Vitamin D receptor (VDR) and group–specific component (GC, vitamin D–binding protein) polymorphisms in myopia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:3818–3824. doi: 10.1167/iovs.10-6534. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Cuellar-Partida G., Williams K.M., Yazar S., Guggenheim J.A., Hewitt A.W., Williams C., Wang J.J., Kho P.F., Saw S.M., Cheng C.Y., et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: A Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.* 2017;46:1882–1890. doi: 10.1093/ije/dyx068. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Torii H., Kurihara T., Seko Y., Negishi K., Ohnuma K., Inaba T., Kawashima M., Jiang X., Kondo S., Miyauchi M., et al. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *eBioMedicine.* 2017;15:210–219. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.12.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Ramin S., Soheilian M., Habibi G., Ghazavi R., Gharebaghi R., Heidary F. Age-Related Macular Degeneration: A Scientometric Analysis. *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol.* 2015;4:39–49. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
62. Apte R.S. Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:539–547. doi: 10.1056/NEJMcp2102061. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Coppé A.M., Ripandelli G., Parisi V., Varano M., Stirpe M. Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology.* 2005;112:2103–2109. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.06.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Yonekawa Y., Miller J.W., Kim I.K. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J. Clin. Med.* 2015;4:343–359. doi: 10.3390/jcm4020343. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Khandhadia S., Cipriani V., Yates J.R., Lotery A.J. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology.* 2012;217:127–146. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Park Y.G., Park Y.S., Kim I.B. Complement System and Potential Therapeutics in Age-Related Macular Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:36851. doi: 10.3390/ijms22136851. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Chen M., Muckersie E., Forrester J.V., Xu H. Immune activation in retinal aging: A gene expression study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51:5888–5896. doi: 10.1167/iovs.09-5103. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Layana A.G., Minnella A.M., Garhofer G., Aslam T., Holz F.G., Leys A., Silva R., Delcourt C., Souied E., Seddon J.M. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients.* 2017;9:1120. doi: 10.3390/nu9101120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Peng X., Vaishnav A., Murillo G., Alimirah F., Torres K.E., Mehta R.G. Protection against cellular stress by 25-hydroxyvitamin D3 in breast epithelial cells. *J. Cell. Biochem.* 2010;110:1324–1333. doi: 10.1002/jcb.22646. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Diker-Cohen T., Koren R., Ravid A. Programmed cell death of stressed keratinocytes and its inhibition by vitamin D: The role of death and survival signaling pathways. *Apoptosis.* 2006;11:519–534. doi: 10.1007/s10495-006-5115-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Tohari A.M., Zhou X., Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem. Funct.* 2016;34:82–94. doi: 10.1002/cbf.3167. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure:

A double–blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2012;38:125–139. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Mantell D.J., Owens P.E., Bundred N.J., Mawer E.B., Canfield A.E. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ. Res.* 2000;87:214–220. doi: 10.1161/01.RES.87.3.214. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Albert D.M., Scheef E.A., Wang S., Mehraein F., Darjatmoko S.R., Sorenson C.M., Sheibani N. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:2327–2334. doi: 10.1167/iovs.06-1210. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Morrison M.A., Silveira A.C., Huynh N., Jun G., Smith S.E., Zacharaki F., Sato H., Loomis S., Andreoli M.T., Adams S.M., et al. Systems biology–based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum. Genom.* 2011;5:538–568. doi: 10.1186/1479-7364-5-6-538. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Song W.S., Yoon W.T., Kim Y.K., Park S.P. Analysis of 25-Hydroxy Vitamin D in the Aqueous Humor of Age-related Macular Degeneration Patients. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* 2018;59:1024–1029. doi: 10.3341/jkos.2018.59.11.1024. [CrossRef] [Google Scholar]

78. Graffe A., Milea D., Annweiler C., Beauchet O., Mauget-Faysse M., Beauchet O., Kodjikian L., Milea D. Association between hypovitaminosis D and late stages of age-related macular degeneration: A case-control study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012;60:1367–1369. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04015.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Hashemi R., Bandarian M., Abedi-Taleb E., Khojasteh H., Khedmat L., Asadollahi E., Beytollahi M., Jelodar A.M. The association between blood vitamins D and E with age-related macular degeneration: A pilot study. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2018;10:127–132. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

80. Kan E., Kan E.K., Yucel O.E. The Possible Link Between Vitamin D Levels and Exudative Age-related Macular Degeneration. *Oman. Med. J.* 2020;35:e83. doi: 10.5001/omj.2020.01. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Kim K.L., Park S.P. Association between serum vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in Koreans: Clinical case-control pilot study. *Medicine.* 2018;97:e11908. doi: 10.1097/MD.0000000000011908. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Singh A., Falk M.K., Subhi Y., Sorensen T.L. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2013;8:e70948. doi: 10.1371/journal.pone.0070948. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Kabatas N., Dogan A.S., Yilmaz M., Kabatas E.U., Bicer T., Caliskan S., Celikay O., Ucar F., Gurdal C. Association between age-related macular degeneration and 25(OH) vitamin D levels in the Turkish population. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2022;85:7–12. doi: 10.5935/0004-2749.20220002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Seddon J.M., Reynolds R., Shah H.R., Rosner B. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: Epigenetic implications. *Ophthalmology.* 2011;118:1386–1394. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Uro M., Beauchet O., Cherif M., Graffe A., Milea D., Annweiler C. 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;10:e0130879. doi: 10.1371/journal.pone.0130879. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Mahgoub M.Y., Abou Ghanima A.T., Elmohamady M.N., Abdul Basset S. Age-Related Macular Degeneration in Primary Osteoarthritis Egyptian Patients. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:35–40. doi: 10.2147/OARRR.S244838. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Millen A.E., Nie J., Mares J.A., Lutsey P.L., LaMonte M.J., Meuer S.M., Sahli M.W., Andrews C.A., Klein B.E.K., Klein R. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60:1362–1371. doi: 10.1167/iovs.18-25945. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Cougnard-Gregoire A., Merle B.M., Korobelnik J.F., Rougier M.B., Delyfer M.N., Feart C., Le Goff M., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P., Delcourt C. Vitamin D Deficiency in Community–Dwelling Elderly Is Not Associated with Age-Related Macular Degeneration. *J. Nutr.* 2015;145:1865–1872. doi: 10.3945/jn.115.214387. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Day S., Acquah K., Platt A., Lee P.P., Mruthyunjaya P., Sloan F.A. Association of vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in medicare beneficiaries. *Arch. Ophthalmol.* 2012;130:1070–1071. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.439. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Millen A.E., Nie J., Sahli M.W., Mares J.A., Meyers K.J., Klein B.E.K., LaMonte M.J., Lutsey P.L., Andrews C.A., Klein R. Vitamin D Status and Prevalent Early Age-Related Macular Degeneration in African Americans and Caucasians: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Nutr. Health Aging.* 2017;21:772–780. doi: 10.1007/s12603-016-0827-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Golan S., Shalev V., Treister G., Chodick G., Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye.* 2011;25:1122–1129. doi: 10.1038/eye.2011.174. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. Millen A.E., Meyers K.J., Liu Z., Engelman C.D., Wallace R.B., LeBlanc E.S., Tinker L.F., Iyengar S.K., Robinson J.G., Sarto G.E., et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:1171–1179. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2715. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

93. Parekh N., Chappell R.J., Millen A.E., Albert D.M., Mares J.A. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch. Ophthalmol.* 2007;125:661–669. doi: 10.1001/archopht.125.5.661. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

94. Kim E.C., Han K., Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:4823–4831. doi: 10.1167/iovs.14-14763. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

95. McKay G.J., Young I.S., McGinty A., Bentham G.C., Chakravarthy U., Rahu M., Seland J., Soubrane G., Tomazzoli L., Topouzis F., et al. Associations between Serum Vitamin D and Genetic Variants in Vitamin D Pathways and Age-Related Macular Degeneration in the European Eye Study. *Ophthalmology.* 2017;124:90–96. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Itty S., Day S., Lyles K.W., Stinnett S.S., Vajzovic L.M., Mruthyunjaya P. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34:1779–1786. doi: 10.1097/IAE.0000000000000178. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

97. Millen A.E., Voland R., Sondel S.A., Parekh N., Horst R.L., Wallace R.B., Hageman G.S., Chappell R., Blodi B.A., Klein M.L., et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:481–489. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.48. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Christen W.G., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Chasman D.I., Lee I.M., Bubes V., Li C., Haubourg M., Schaumberg D.A., et al. Effect of Vitamin D and omega–3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:1280–1289. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.4409. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Merle B.M.J., Silver R.E., Rosner B., Seddon J.M. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58:4569–4578. doi: 10.1167/iovs.17-21673. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Aoki A., Inoue M., Nguyen E., Obata R., Kadonosono K., Shinkai S., Hashimoto H., Sasaki S., Yanagi Y. Dietary n-3 Fatty Acid, alpha-Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan. *Sci. Rep.* 2016;6:20723. doi: 10.1038/srep20723. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Beauchet O., Milea D., Graffe A., Fantino B., Annweiler C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and vision: A cross-sectional population-based study of older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:568–570. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03299.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Parravano M., Tedeschi M., Manca D., Costanzo E., Di Renzo A., Giorno P., Barbano L., Ziccardi L., Varano M., Parisi V. Effects of Macuprev((R)) Supplementation in Age-Related Macular Degeneration: A Double-Blind Randomized Morpho–Functional Study Along 6 Months of Follow-Up. *Adv. Ther.* 2019;36:2493–2505. doi: 10.1007/s12325-019-01016-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Pérez Serena A., Martínez Betancourt D.P., González del Valle F., Ruiz-Moreno J.M. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in age-related macular degeneration. *Int. J. Retin. Vitr.* 2022;8:17. doi: 10.1186/s40942-022-00368-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Jacob J., Mangelschots E., Michez M., Sanak S.N., Leys A. Cross-Sectional Study on Vitamin D, Zinc Oxide and Fatty Acid Status in a Population with a Moderate to High Risk of AMD Identified by the STARS((R)) Questionnaire. *Ophthalmol. Ther.* 2021;10:299–311. doi: 10.1007/s40123-021-00335-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P., Mariotti S.P. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull. World Health Organ.* 2004;82:844–851. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
106. Mantravadi A.V., Vadhar N. Glaucoma. *Prim. Care.* 2015;42:437–449. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Yoo T.K., Oh E., Hong S. Is vitamin D status associated with open–angle glaucoma? A cross-sectional study from South Korea. *Public Health Nutr.* 2014;17:833–843. doi: 10.1017/S1368980013003492. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Kim H.T., Kim J.M., Kim J.H., Lee M.Y., Won Y.S., Lee J.Y., Park K.H. The Relationship between Vitamin D and Glaucoma: A Kangbuk Samsung Health Study. *Korean J. Ophthalmol.* 2016;30:426–433. doi: 10.3341/kjo.2016.30.6.426. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. 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. doi: 10.1186/s12886-016-0289-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Goncalves A., Milea D., Gohier P., Jallet G., Leruez S., Baskaran M., Aung T., Annweiler C. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas.* 2015;81:470–474. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Vukovic Arar Z., Knezevic Pravecek M., Miskic B., Vatavuk Z., Vukovic Rodriguez J., Sekelj S. Association Between Serum Vitamin D Level and Glaucoma in Women. *Acta Clin. Croat.* 2016;55:203–208. doi: 10.20471/acc.2016.55.02.04. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Ayyagari R., Chen Y.I., Zangwill L.M., Holman M., Dirkes K., Hai Y., Arzumanyan Z., Slight R., Hammel N., Girkin C.A., 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

113. Ekiz T., Helvaci S. Bone Mineral Density and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients with Ocular Pseudoexfoliation Syndrome: A Case-Control Study. *J. Clin. Densitom.* 2016;19:419–422. doi: 10.1016/j.jocd.2016.03.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Atalay K., Savur F.G., Kirgiz A., Kaldirim H.E., 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;42:730–738. doi: 10.1016/j.jfo.2019.01.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. Dikci S., Ozturk E., Firat P.G., Yilmaz T., Taskapan M.C., Yologlu S. The Association of Serum Vitamin D Levels with Pseudoexfoliation Glaucoma/Syndrome. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2019;19:166–170. doi: 10.2174/1871530319666181128105911. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Carbone L.D., Johnson K., Larson J.C., Thomas F., Wactawski-Wende J., Bollinger K., Chen Z., Watsky M. Association of vitamin D with incident glaucoma: Findings from the Women's Health Initiative. *J. Investig. Med.* 2021;69:843–850. doi: 10.1136/jim-2020-001645. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

117. Rudnicka A.R., Mt-Isa S., Owen C.G., Cook D.G., Ashby D. Variations in primary open–angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: A Bayesian meta-analysis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:4254–4261. doi: 10.1167/iovs.06-0299. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

118. Krefting E.A., Jorde R., Christoffersen T., Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure—Results from a case-control and an intervention study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:345–349. doi: 10.1111/aos.12125. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

119. Cho Y., Yun S.P., Yoo W.S., Kim R.B., Cho M.C., Kim S.J. Reduced 25-hydroxyvitamin D concentration in the aqueous humor of cataract patients with open–angle glaucoma. *Sci. Rep.* 2021;11:18785. doi: 10.1038/s41598-021-98342-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

120. Kocaturk T., Bekmez S., Unubol M. Effects of vitamin D deficiency on intraocular pressure values obtained by ocular response analyzer. *Int. Ophthalmol.* 2020;40:697–701. doi: 10.1007/s10792-019-01230-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Kutuzova G.D., Gabelt B.T., Kiland J.A., Hennes-Beann E.A., Kaufman P.L., DeLuca H.F. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;518:53–60. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.022. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

122. Tohari A.M., Alhasani R.H., Biswas L., Patnaik S.R., Reilly J., Zeng Z., Shu X. Vitamin D Attenuates Oxidative Damage and Inflammation in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidants.* 2019;8:341. doi: 10.3390/antiox8090341. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Kutuzova G.D., Deluca H.F. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch. Biochem. Biophys.* 2004;432:152–166. doi: 10.1016/j.abb.2004.09.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Hirooka K., Shiraga F. Potential role for angiotensin–converting enzyme inhibitors in the treatment of glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2007;1:217–223. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
125. Constad W.H., Fiore P., Samson C., Cinotti A.A. Use of an angiotensin converting enzyme inhibitor in ocular hypertension and primary open–angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1988;105:674–677. doi: 10.1016/0002-9394(88)90063-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Harris A., Arend O., Kagemann L., Garrett M., Chung H.S., Martin B. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal–tension glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999;15:189–197. doi: 10.1089/jop.1999.15.189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Faralli J.A., Schwinn M.K., Gonzalez J.M., Jr., Filla M.S., Peters D.M. Functional properties of fibronectin in the trabecular meshwork. *Exp. Eye Res.* 2009;88:689–693. doi: 10.1016/j.exer.2008.08.019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Tian B., Gabelt B.T., Geiger B., Kaufman P.L. The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow. *Exp. Eye Res.* 2009;88:713–717. doi: 10.1016/j.exer.2008.08.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Comes N., Borrás T. Individual molecular response to elevated intraocular pressure in perfused postmortem human eyes. *Physiol. Genom.* 2009;38:205–225. doi: 10.1152/physiolgenomics.90261.2008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Aksoy H., Akcay F., Kurtul N., Baykal O., Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin. Biochem.* 2000;33:47–51. doi: 10.1016/S0009-9120(99)00085-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Suzuki A., Kotake M., Ono Y., Kato T., Oda N., Hayakawa N., Hashimoto S., Itoh M. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr. J.* 2006;53:503–510. doi: 10.1507/endocrj.K06-001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Kaur H., Donaghue K.C., Chan A.K., Benitez-Aguirre P., Hing S., Lloyd M., Cusumano J., Pryke A., Craig M.E. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1400–1402. doi: 10.2337/dc11-0103. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Patrick P.A., Visintainer P.F., Shi Q., Weiss I.A., Brand D.A. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.* 2012;130:756–760. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2749. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Ahmadieh H., Azar S.T., Lakkis N., Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: A relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:641098. doi: 10.1155/2013/641098. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Shimo N., Yasuda T., Kaneto H., Katakami N., Kuroda A., Sakamoto F., Takahara M., Irie Y., Horikawa K., Miyashita K., et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin.*

Pract. 2014;106:e41–e43. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. He R., Shen J., Liu F., Zeng H., Li L., Yu H., Lu H., Lu F., Wu Q., Jia W. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2014;31:1657–1664. doi: 10.1111/dme.12581. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

137. Bajaj S., Singh R.P., Dwivedi N.C., Singh K., Gupta A., Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014;18:537–541. doi: 10.4103/2230-8210.137512. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. Zoppini G., Galletti A., Targher G., Brangani C., Pichiri I., Trombetta M., Negri C., De Santi F., Stoico V., Cacciatori V., et al. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2015;3:e000058. doi: 10.1136/bmjdrc-2014-000058. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Herrmann M., Sullivan D.R., Veillard A.S., McCorquodale T., Straub I.R., Scott R., Laakso M., Topliss D., Jenkins A.J., Blankenberg S., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: A predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:521–528. doi: 10.2337/dc14-0180. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Usluogullari C.A., Balkan F., Caner S., Ucler R., Kaya C., Ersoy R., Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr. Disord.* 2015;15:33. doi: 10.1186/s12902-015-0029-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. Long M., Wang C., Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutr. Diabetes.* 2017;7:e281. doi: 10.1038/nutd.2017.30. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

142. Ashinne B., Rajalakshmi R., Anjana R.M., Narayan K.M.V., Jayashri R., Mohan V., Hendrick A.M. Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;139:308–313. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

143. Bener A., Eliacik M., Cincik H., Ozturk M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. The Impact of Vitamin D Deficiency on Retinopathy and Hearing Loss among Type 2 Diabetic Patients. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:2714590. doi: 10.1155/2018/2714590. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

144. Nadri G., Saxena S., Mahdi A.A., Kaur A., Ahmad M.K., Garg P., Meyer C.H. Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy. *Int. J. Retin. Vitr.* 2019;5:31. doi: 10.1186/s40942-019-0181-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

145. Yuan J., Zhou J.B., Zhao W., Zhang R.H., Cai Y.H., Shu L.P., Qi L., Yang J.K. Could Vitamin D be Associated with Proliferative Diabetic Retinopathy? Evidence from Pooling Studies. *Horm. Metab. Res.* 2019;51:729–734. doi: 10.1055/a-1010-6449. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Wan H., Wang Y., Zhang K., Chen Y., Fang S., Zhang W., Wang C., Li Q., Xia F., Wang N., et al. Associations between Vitamin D and Microvascular Complications in Middle-Aged and Elderly Diabetic Patients. *Endocr. Pract.* 2019;25:809–816. doi: 10.4158/EP-2019-0015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Butler A.E., Dargham S.R., Latif A., Mokhtar H.R., Robay A., Chidiac O.M., Jayyousi A., Al Suwaidi J., Crystal R.G., Abi Khalil C., et al. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2020;11:1–10. doi: 10.1177/2040622320924159. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Afarid M., Ghattavi N., Johari M. Serum Levels of Vitamin D in Diabetic Patients with and Without Retinopathy. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2020;15:172–177. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6734. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Lopes M., Laiginhas R., Madeira C., Neves J.S., Barbosa M., Rosas V., Carvalho D., Falcao-Reis F., Falcao M. Association between Serum Vitamin D and Diabetic Retinopathy in Portuguese Patients with Type 1 Diabetes. *Acta Med. Port.* 2020;33:459–465. doi: 10.20344/amp.12890. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

150. Ahmed L.H.M., Butler A.E., Dargham S.R., Latif A., Robay A., Chidiac O.M., Jayyousi A., Al Suwaidi J., Crystal R.G., Atkin S.L., et al. Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr. Disord.* 2020;20:65. doi: 10.1186/s12902-020-00549-w. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Lu L., Zou G., Chen L., Lu Q., Wu M., Li C. Elevated NLRP3 Inflammasome Levels Correlate with Vitamin D in the Vitreous of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Front. Med.* 2021;8:736316. doi: 10.3389/fmed.2021.736316. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Zhao W.J., Xia X.Y., Yin J. Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin. Med. J.* 2021;134:814–820. doi: 10.1097/CM9.0000000000001364. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Zhao X., Huo L., Yu X., Zhang X. Association of Bone Metabolism Indices and Bone Mineral Density with Diabetic Retinopathy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Inpatient Study in China. *J. Diabetes Res.* 2021;2021:8853622. doi: 10.1155/2021/8853622. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Alcubierre N., Valls J., Rubinat E., Cao G., Esquerda A., Traveset A., Granado-Casas M., Jurjo C., Mauricio D. 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. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

155. Engelen L., Schalkwijk C.G., Eussen S.J., Scheijen J.L., Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Fuller J.H., Stehouwer C.D. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: The EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:67. doi: 10.1186/s12933-015-0231-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

156. Gungor A., Ates O., Bilen H., Kocer I. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy with Vitamin D Deficiency. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56:6433–6437. doi: 10.1167/iovs.15-16872. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

157. Boyuk B., Atalay H., Degirmencioglu S., Altay M., Guzel S., Celebi A., Ekizoglu I., Ayar Y. Association between Vitamin D Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Eurasian. J. Med. Oncol.* 2017;1:190–196. [Google Scholar]

158. Chaurasia A., Jain S. Serum Vitamin D Levels in Diabetics and Its Correlation with Diabetic Retinopathy. *J. Evol. Med. Dent. Sci.* 2017;6:2735–2740. doi: 10.14260/Jemds/2017/590. [CrossRef] [Google Scholar]

159. Richter J., Zavorkova M., Vetvicka V., Liehneova I., Kral V., Rajnohova Dobiasova L. Effects of beta-glucan and Vitamin D Supplementation on Inflammatory Parameters in Patients with Diabetic Retinopathy. *J. Diet. Suppl.* 2019;16:369–378. doi: 10.1080/19390211.2018.1458769. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

160. Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13:1381–1386. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

161. Almoosa A., Ayachit S., Aldoseri A., Wagih W. Incidence of Vitamin D Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus and its Relation to the Severity of Retinopathy. *Bahrain Med. Bull.* 2019;41:238–240. [Google Scholar]

162. Ahmed L.H.M., Butler A.E., Dargham S.R., Latif A., Ahmed E.A., Hassan A., Atkin S.L. Relationship between total vitamin D metabolites and complications in patients with type 2 diabetes. *Biomed. Rep.* 2021;14:18. doi: 10.3892/br.2020.1394. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

163. Nadri G., Saxena S., Kaur A., Ahmad K., Garg P., Mahdi A.A., Akduman L., Gazdikova K., Caprnda M., Vesely P., et al. Correlation between vitamin D serum levels and severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Metab. Diabetes South Afr.* 2021;26:82–88. doi: 10.1080/16089677.2021.1903170. [CrossRef] [Google Scholar]

164. Castillo-Oti J.M., Galvan-Manso A.I., Callejas-Herrero M.R., Vara-Gonzalez L.A., Salas-Herrera F., Munoz-Cacho P. Vitamin D Deficiency Is Significantly Associated with Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021;14:84. doi: 10.3390/nu14010084. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

165. Tomic M., Vrabec R., Ljubic S., Bulum T., Rahelic D. Plasma homocysteine is associated with nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes without renal disease. *Diabetes Metab. Syndr.* 2022;16:102355. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102355. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

166. Xiao Y., Wei L., Xiong X., Yang M., Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front. Endocrinol.* 2020;11:564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

167. Reddy G.B., Sivaprasad M., Shalini T., Satyanarayana A., Seshacharyulu M., Balakrishna N., Viswanath K., Sahay M. Plasma vitamin D status in patients with type 2 diabetes with and without retinopathy. *Nutrition.* 2015;31:959–963. doi: 10.1016/j.nut.2015.01.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

168. Reheem R., Fattah M. Serum vitamin D and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy. *Alex. J. Med.* 2013;49:119–123. doi: 10.1016/j.ajme.2012.08.006. [CrossRef] [Google Scholar]

169. Jee D., Han K., Kim E.C. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS ONE.* 2014;9:e115199. doi: 10.1371/journal.pone.0115199. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

170. Alele J.D., Luttrell L.M., Hollis B.W., Luttrell D.K., Hunt K.J., Group V.S. Relationship between vitamin D status and incidence of vascular events in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Atherosclerosis.* 2013;228:502–507. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

171. Alam U., Amjad Y., Chan A.W., Asghar O., Petropoulos I.N., Malik R.A. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:6156217. doi: 10.1155/2016/6156217. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

172. Balbaba M., Ulas F., Erdag M., Yildirim H., Celiker U., Aydin S. Evaluation of aqueous humor and serum cortistatin levels in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:638–642. doi: 10.1177/1120672119894847. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

173. Girard E., Nacher M., Bukasa-Kakamba J., Fahrasmane A., Adenis A., Massicard M., Drak Alsibai K., De Toffol B., Bekima R., Thelusme L., et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Diabetes in French Guiana: Epidemiology and Relation with Microvascular and

Macrovascular Complications. *Nutrients.* 2021;13:4302. doi: 10.3390/nu13124302. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

174. Bonakdaran S., Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *Int. J. Ophthalmol.* 2015;8:326–331. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

175. Joergensen C., Hovind P., Schmedes A., Parving H.H., Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1081–1085. doi: 10.2337/dc10-2459. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

176. Payne J.F., Ray R., Watson D.G., Delille C., Rimler E., Cleveland J., Lynn M.J., Tangpricha V., Srivastava S.K. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr. Pract.* 2012;18:185–193. doi: 10.4158/EP11147.OR. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

177. Poon M., Craig M.E., Kaur H., Cusumano J., Sasongko M.B., Wong T.Y., Donaghue K.C. Vitamin D deficiency is not associated with changes in retinal geometric parameters in young people with type 1 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2013;2013:280691. doi: 10.1155/2013/280691. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Millen A.E., Sahli M.W., Nie J., LaMonte M.J., Lutsey P.L., Klein B.E., Mares J.A., Meyers K.J., Andrews C.A., Klein R. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:128. doi: 10.1186/s12933-016-0434-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

179. Jung C.H., Kim K.J., Kim B.Y., Kim C.H., Kang S.K., Mok J.O. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.* 2016;36:117–124. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Yi X., Sun J., Li L., Wei Q., Qian Y., Chen X., Ma L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Deficiency is Involved in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in the Uygur Population of China. *IUBMB Life.* 2016;68:445–451. doi: 10.1002/iub.1501. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Ezhilarasi K., Dhamodharan U., Vijay V. BSMI single nucleotide polymorphism in vitamin D receptor gene is associated with decreased circulatory levels of serum 25-hydroxyvitamin D among micro and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;116:346–353. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

182. Zavorkova M., Vetvicka V., Richter J., Kral V., Liehnova I., Rajnohova D.L. Effects of Glucan and Vitamin D Supplementation on Obesity and Lipid Metabolism in Diabetic Retinopathy. *Open Biochem. J.* 2018;12:36–45. doi: 10.2174/1874091X01812010036. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Karimi S., Movafaghi V., Arabi A., Shahraki T., Safi S. Effects of Oral Vitamin D Supplement Therapy on Clinical Outcomes of Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Macular Edema. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2021;16:34–41. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8249. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

184. Wan T.T., Li X.F., Sun Y.M., Li Y.B., Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2015;74:145–147. doi: 10.1016/j.biopha.2015.08.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

185. Milne R., Brownstein S. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Amino Acids.* 2013;44:1397–1407. doi: 10.1007/s00726-011-1071-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

186. Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980;209:823–825. doi: 10.1126/science.6250216. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
187. Cade C., Norman A.W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology.* 1986;119:84–90. doi: 10.1210/endo-119-1-84. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
188. Ren Z., Li W., Zhao Q., Ma L., Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor–beta(1) in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012;98:474–480. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Zhang J., Upala S., Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: A meta-analysis. *Can. J. Ophthalmol.* 2017;52:219–224. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.10.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Zhang Y., Xia W., Lu P., Yuan H. The Association between VDR Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Systematic Review and Meta–Analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:5305282. doi: 10.1155/2016/5305282. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., Morris A.D., Struthers A.D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med.* 2008;25:320–325. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. Jha P., Dolan L.M., Khoury P.R., Urbina E.M., Kimball T.R., Shah A.S. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:1551–1557. doi: 10.2337/dc15-0111. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
193. Ertek S., Akgül E., Cicero A.F., Kütük U., Demirtaş S., Cehreli S., Erdoğan G. 25-Hydroxy vitamin D levels and endothelial vasodilator function in normotensive women. *Arch. Med. Sci.* 2012;8:47–52. doi: 10.5114/aoms.2012.27280. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. Tohari A.M., Almarhoun M., Alhasani R.H., Biswas L., Zhou X., Reilly J., Zeng Z., Shu X. Protection by vitamin D against high–glucose–induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Exp. Cell Res.* 2020;392:112023. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
195. Sinha A., Hollingsworth K.G., 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:E509–E513. doi: 10.1210/jc.2012-3592. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
196. Ye X., Zuo D., Yu L., Zhang L., Tang J., Cui C., Bao L., Zan K., Zhang Z., Yang X., et al. ROS/TXNIP pathway contributes to thrombin induced NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis in microglia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;485:499–505. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
197. Lu L., Lu Q., Chen W., Li J., Li C., Zheng Z. Vitamin D(3) Protects against Diabetic Retinopathy by Inhibiting High–Glucose–Induced Activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 Inflammasome Pathway. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:8193523. doi: 10.1155/2018/8193523. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
198. Lee V., Rekhi E., Hoh Kam J., Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol. Aging.* 2012;33:2382–2389. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system. *J. Clin.*

Investig. 2002;110:229–238. doi: 10.1172/JCI0215219. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Burgess E.D., Hawkins R.G., Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990;3:903–905. doi: 10.1093/ajh/3.12.903. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. Talmor Y., Golan E., Benchetrit S., Bernheim J., Klein O., Green J., Rashid G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008;294:F1059–F1064. doi: 10.1152/ajprenal.00051.2008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
202. Omidian M., Djalali M., Javanbakht M.H., Eshraghian M.R., Abshirini M., Omidian P., Alvandi E., Mahmoudi M. 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. doi: 10.1186/s13098-019-0479-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Yuan Y.F., Das S.K., Li M.Q. Vitamin D Ameliorates Impaired Wound Healing in Streptozotocin–Induced Diabetic Mice by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:1757925. doi: 10.1155/2018/1757925. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Riek A.E., Oh J., Sprague J.E., Timpson A., de las Fuentes L., Bernal-Mizrachi L., Schechtman K.B., Bernal-Mizrachi C. Vitamin D suppression of endoplasmic reticulum stress promotes an antiatherogenic monocyte/macrophage phenotype in type 2 diabetic patients. *J. Biol. Chem.* 2012;287:38482–38494. doi: 10.1074/jbc.M112.386912. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Jeremy M., Gurusubramanian G., Roy V.K. Vitamin D3 treatment regulates apoptosis, antioxidant defense system, and DNA integrity in the epididymal sperm of an aged rat model. *Mol. Reprod. Dev.* 2019;86:1951–1962. doi: 10.1002/mrd.23280. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
206. Van der Wijk A.E., Hughes J.M., Klaassen I., Van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy? *J. Leukoc. Biol.* 2017;102:993–1001. doi: 10.1189/jlb.3RU0417-139. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
207. Sabbaghi H., Daftarian N., Suri F., Mirrahimi M., Madani S., Sheikhtaheri A., Khorrami F., Saviz P., Nejad M.Z., Tivay A., et al. The First Inherited Retinal Disease Registry in Iran: Research Protocol and Results of a Pilot Study. *Arch. Iran. Med.* 2020;23:445–454. doi: 10.34172/aim.2020.41. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
208. Papas E.B. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2021;41:1254–1266. doi: 10.1111/opo.12888. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. In pursuit of objective dry eye screening clinical techniques. *Eye Vis.* 2016;3:1. doi: 10.1186/s40662-015-0032-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
210. Kastelan S., Tomic M., Salopek-Rabatic J., Novak B. Diagnostic procedures and management of dry eye. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:309723. doi: 10.1155/2013/309723. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. Bang B., Asmussen K., Sorensen O.H., Oxholm P. Reduced 25-hydroxyvitamin D levels in primary Sjogren's syndrome. Correlations to disease manifestations. *Scand. J. Rheumatol.* 1999;28:180–183. [PubMed] [Google Scholar]
212. Galor A., Gardener H., Pouyeh B., Feuer W., Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and vitamin D levels on Dry Eye syndrome. *Cornea.* 2014;33:437–441. doi: 10.1097/ICO.0000000000000089. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

213. Kurtul B.E., Ozer P.A., Aydinli M.S. The association of vitamin D deficiency with tear break-up time and Schirmer testing in non-Sjogren dry eye. *Eye.* 2015;29:1081–1084. doi: 10.1038/eye.2015.96. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
214. Yildirim P., Garip Y., Karci A.A., Guler T. Dry eye in vitamin D deficiency: More than an incidental association. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19:49–54. doi: 10.1111/1756-185X.12727. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
215. Jin K.W., Ro J.W., Shin Y.J., Hyon J.Y., Wee W.R., Park S.G. Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:e230–e235. doi: 10.1111/aos.13241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
216. Yoon S.Y., Bae S.H., Shin Y.J., Park S.G., Hwang S.H., Hyon J.Y., Wee W.R. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Dry Eye Syndrome. *PLoS ONE.* 2016;11:e0147847. doi: 10.1371/journal.pone.0147847. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
217. Shetty R., Sethu S., Deshmukh R., Deshpande K., Ghosh A., Agrawal A., Shroff R. Corneal Dendritic Cell Density Is Associated with Subbasal Nerve Plexus Features, Ocular Surface Disease Index, and Serum Vitamin D in Evaporative Dry Eye Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:4369750. doi: 10.1155/2016/4369750. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Shetty R., Sethu S., Chevour P., Deshpande K., Pahuja N., Nagaraja H., Pindipapanahalli N., Ghosh A. Lower Vitamin D Level and Distinct Tear Cytokine Profile Were Observed in Patients with Mild Dry Eye Signs but Exaggerated Symptoms. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2016;5:16. doi: 10.1167/tvst.5.6.16. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
219. Bae S.H., Shin Y.J., Kim H.K., Hyon J.Y., Wee W.R., Park S.G. Vitamin D Supplementation for Patients with Dry Eye Syndrome Refractory to Conventional Treatment. *Sci. Rep.* 2016;6:33083. doi: 10.1038/srep33083. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
220. Meng Y.F., Lu J., Xing Q., Tao J.J., Xiao P. Lower Serum Vitamin D Level Was Associated with Risk of Dry Eye Syndrome. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:2211–2216. doi: 10.12659/MSM.901857. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
221. Demirci G., Karaman Erdur S., Ozsutcu M., Eliacik M., Olmuscelik O., Aydin R., Kocabora M.S. Dry Eye Assessment in Patients With Vitamin D Deficiency. *Eye Contact Lens.* 2018;44((Suppl. S1)):S62–S65. doi: 10.1097/ICL.0000000000000325. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
222. Khamar P., Nair A.P., Shetty R., Vaidya T., Subramani M., Ponnalagu M., Dhamodaran K., D'Souza S., Ghosh A., Pahuja N., et al. Dysregulated Tear Fluid Nociception–Associated Factors, Corneal Dendritic Cell Density, and Vitamin D Levels in Evaporative Dry Eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60:2532–2542. doi: 10.1167/iovs.19-26914. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
223. Lee J.H., Kim S.J., Byun Y.S., Lee J., Park S.H., Chung S.H. The Association of Serum Vitamin D Level With the Severity of Dry Eye Parameters in Primary Sjogren Syndrome. *Cornea.* 2020;39:702–705. doi: 10.1097/ICO.0000000000002234. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
224. Fukuoka S., Arita R., Mizoguchi T., Kawashima M., Koh S., Shirakawa R., Suzuki T., Sasaki S., Morishige N. 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;10:350. doi: 10.3390/jcm10020350. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
225. 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.* 2021 doi: 10.1097/ICO.0000000000002908. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
226. Dikci S., Akatli A.N., Yildirim T. Conjunctival impression cytology and tear–film changes in cases with vitamin D deficiency. *Int. Ophthalmol.* 2020;40:1687–1694. doi: 10.1007/s10792-020-01336-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
227. Jee D., Kang S., Yuan C., Cho E., Arroyo J.G., The Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Dry Eye Syndrome: Differential Effects of Vitamin D on Ocular Diseases. *PLoS ONE.* 2016;11:e0149294. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
228. Kim M.J., Hwang H.R., Kim Y.J., Lee S.Y., Lee J.G., Jeong D.W., Kim Y.H. 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;38:81–85. doi: 10.4082/kjfm.2017.38.2.81. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
229. Jeon D.H., Yeom H., Yang J., Song J.S., Lee H.K., Kim H.C. 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;50:369–376. doi: 10.3961/jpmph.17.089. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
230. Arman A., Petricli I.S., Kara C., Koksal Z., Gucel F. The relationship between serum vitamin D levels and dry eye syndrome in postmenopausal women. *Ann. Clin. Anal. Med.* 2020;11:91–94. [Google Scholar]
231. Arita R., Kawashima M., Ito M., Tsubota K. Clinical safety and efficacy of vitamin D3 analog ointment for treatment of obstructive meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:84. doi: 10.1186/s12886-017-0482-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
232. Kizilgul M., Kan S., Ozcelik O., Beysel S., Apaydin M., Ucan B., Cakal E. Vitamin D Replacement Improves Tear Osmolarity in Patients with Vitamin D Deficiency. *Semin. Ophthalmol.* 2018;33:589–594. doi: 10.1080/08820538.2017.1358752. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
233. Yang C.H., Albietz J., Harkin D.G., Kimlin M.G., Schmid K.L. Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2018;41:69–76. doi: 10.1016/j.clae.2017.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
234. Hwang J.S., Lee Y.P., Shin Y.J. Vitamin D Enhances the Efficacy of Topical Artificial Tears in Patients With Dry Eye Disease. *Cornea.* 2019;38:304–310. doi: 10.1097/ICO.0000000000001822. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
235. Watts P., Sahai A., Kumar P.R., Shamshad M.A., Trivedi G.K., Tyagi L. A prospective study to assess the role of vitamin D individually and in combination with cyclosporine in the treatment of dry eye in patients with deficient serum 25(OH)D levels. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68:1020–1026. doi: 10.4103/ijo.IJO_1492_19. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
236. Karaca E.E., Kemer O.E., Ozek D., Berker D., Imga N.N. Clinical outcomes of ocular surface in patients treated with vitamin D oral replacement. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2020;83:312–317. doi: 10.5935/0004-2749.20200043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
237. Eslampoor A., Najjaran M., Arjmand Askari E., Zarei-Ghanavati S., Ziaei M. Effect of oral vitamin D supplementation on dry eye disease patients with vitamin D deficiency. *Clin. Exp. Optom.* 2022:1–6. doi: 10.1080/08164622.2022.2033601. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
238. Jain N., Sharma P., Chouhan J.K. A study of the association between Vitamin D deficiency and Dry Eye Syndrome (DES) in the Indian population. *Indian J. Ophthalmol.* 2022;70:500–504. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

239. Shab-Bidar S., Neyestani T.R., Djazayery A., Eshraghian M.R., Houshiarrad A., Gharavi A., Kalayi A., Shariatzadeh N., Zahedirad M., Khalaji N., et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: A randomized double-blind clinical trial. *BMC Med.* 2011;9:125. doi: 10.1186/1741-7015-9-125. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

240. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.* 2005;26:662–687. doi: 10.1210/er.2004-0002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Froicu M., Weaver V., Wynn T.A., McDowell M.A., Welsh J.E., Cantorna M.T. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol. Endocrinol.* 2003;17:2386–2392. doi: 10.1210/me.2003-0281. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

242. Fattori E., Cappelletti M., Costa P., Sellitto C., Cantoni L., Carelli M., Faggioni R., Fantuzzi G., Ghezzi P., Poli V. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J. Exp. Med.* 1994;180:1243–1250. doi: 10.1084/jem.180.4.1243. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

243. Bascom A., Redfern R.L., Reins R.Y. Characterization of Vitamin D Levels in Ocular Surface Tissues and their Association with Dry Eye Disease. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60:1414. [Google Scholar]

244. Meng Y.F., Xin Q., Lu J., Xiao P., Li J. Association Between Single Nucleotide Polymorphisms in the Vitamin D Receptor and Incidence of Dry Eye Disease in Chinese Han Population. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:4759–4765. doi: 10.12659/MSM.915434. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

245. Sadaka A., Nguyen K., Malik A., Brito R., Berry S., Lee A.G. Vitamin D and Selenium in a Thyroid Eye Disease Population in Texas. *Neuroophthalmology.* 2019;43:291–294. doi: 10.1080/01658107.2019.1566382. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

246. Heisel C.J., Riddering A.L., Andrews C.A., Kahana A. Serum Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr. Surg.* 2020;36:17–20. doi: 10.1097/IOP.0000000000001437. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

247. 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;7:27–33. doi: 10.1159/000484521. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

248. Nian H., Liang D., Zuo A., Wei R., Shao H., Born W.K., Kaplan H.J., Sun D. Characterization of autoreactive and bystander IL-17+ T cells induced in immunized C57BL/6 mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53:897–905. doi: 10.1167/iovs.11-8297. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

249. Tang J., Zhou R., Luger D., Zhu W., Silver P.B., Grajewski R.S., Su S.B., Chan C.-C., Adorini L., Caspi R.R. Calcitriol Suppresses Antiretinal Autoimmunity through Inhibitory Effects on the Th17 Effector Response. *J. Immunol.* 2009;182:4624–4632. doi: 10.4049/jimmunol.0801543. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

250. González M.M., Solano M.M., Porco T.C., Oldenburg C.E., Acharya N.R., Lin S.C., Chan M.F. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2018;8:6. doi: 10.1186/s12348-018-0148-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

251. Llop S.M., Davoudi S., Stanwyck L.K., Sathe S., Tom L., Ahmadi T., Grotting L., Papaliodis G.N., Sobrin L. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019;27:602–609. doi: 10.1080/09273948.2018.1434208. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

252. Sobrin L., Stanwyck L.K., Pan W., Hubbard R.A., Kempen J.H., VanderBeek B.L. Association of Hypovitaminosis D With Increased Risk of Uveitis in a Large Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:548–552. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0642. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
253. Mitulescu T.C., Stavaru C., Voinea L.M., Banica L.M., Matache C., Predeteanu D. The role of Vitamin D in immuno–inflammatory responses in Ankylosing Spondylitis patients with and without Acute Anterior Uveitis. *J. Med. Life.* 2016;9:26–33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
254. Dadaci Z., Cetinkaya S., Oncel Acir N., Oncel M., Borazan M. Serum Vitamin D Levels in Patients with Acute Anterior Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2017;25:492–496. doi: 10.3109/09273948.2016.1139735. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
255. Grotting L.A., Davoudi S., Palenzuela D., Papaliodis G.N., Sobrin L. Association of Low Vitamin D Levels With Noninfectious Anterior Uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:150–153. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4888. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
256. Yi X., Yang P., Sun M., Yang Y., Li F. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D3 level is involved in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. *Mol. Vis.* 2011;17:673–679. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
257. Rohmer J., Hadjadj J., Bouzerara A., Salah S., Paule R., Groh M., Blanche P., Mouthon L., Monnet D., Le Jeunne C., et al. Serum 1,25(OH)2 Vitamin D and 25(OH) Vitamin D Ratio for the Diagnosis of Sarcoidosis–Related Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020;28:341–347. doi: 10.1080/09273948.2018.1537399. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
258. Sengler C., Zink J., Klotsche J., Niewerth M., Liedmann I., Horneff G., Kessel C., Ganser G., Thon A., Haas J.P., et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis—Data from a German inception cohort. *Arthritis Res. Ther.* 2018;20:276. doi: 10.1186/s13075-018-1765-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
259. Chiu Z.K., Lim L.L., Rogers S.L., Hall A.J. Patterns of Vitamin D Levels and Exposures in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients. *Ophthalmology.* 2020;127:230–237. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
260. Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M., Stevens H., Burren O.S., Wallace C., Greissl C., Ramos-Lopez E., Hypponen E., Dunger D.B., et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60:1624–1631. doi: 10.2337/db10-1656. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
261. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Z., Freeman C., Hunt S.E., et al. Genetic risk and a primary role for cell–mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476:214–219. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
262. Pillar S., Amer R. The association between vitamin D and uveitis: A comprehensive review. *Surv. Ophthalmol.* 2021;67:321–330. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.07.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
263. Fang J., Hou S., Xiang Q., Qi J., Yu H., Shi Y., Zhou Y., Kijlstra A., Yang P. Polymorphisms in genetics of vitamin D metabolism confer susceptibility to ocular Behcet disease in a Chinese Han population. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157:488–494.e6. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
264. Audo I., Darjatmoko S.R., Schlamp C.L., Lokken J.M., Lindstrom M.J., Albert D.M., Nickells R.W. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:4192–4199. doi: 10.1167/iovs.02-1198. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
265. Albert D.M., Kumar A., Strugnell S.A., Darjatmoko S.R., Lokken J.M., Lindstrom M.J., Patel S. Effectiveness of vitamin D analogues in treating large tumors and during

prolonged use in murine retinoblastoma models. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122:1357–1362. [PubMed] [Google Scholar]

266. Mejia-Rodriguez F., Flores-Aldana M.E., Quezada-Sanchez A.D., Shamah-Levy T., Villalpando S., Contreras-Manzano A., Bhatt-Carreno S., Orjuela-Grimm M. Association between Predictors of Vitamin D Serum Levels and Risk of Retinoblastoma in Children: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021;13:2510. doi: 10.3390/nu13082510. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

267. Orjuela-Grimm M., Carreno S.B., Liu X., Ruiz A., Medina P., Ramirez Ortiz M.A., Rendon J.R., Molina N.C.L., Pinilla H., Hinojosa D., et al. Sunlight exposure in infancy decreases risk of sporadic retinoblastoma, extent of intraocular disease. *Cancer Rep.* 2021;4:e1409. doi: 10.1002/cnr2.1409. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

268. Schündeln M.M., Hauffa P.K., Bauer J.J., Temming P., Sauerwein W., Biewald E., Bornfeld N., Hauffa B.P., Grasemann C. Pediatric Survivors of Retinoblastoma Are at Risk for Altered Bone Metabolism After Chemotherapy Treatment Early in Life. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015;32:455–466. doi: 10.3109/08880018.2015.1048912. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

269. Liu Y.C., Wilkins M., Kim T., Malyugin B., Mehta J.S. Cataracts. *Lancet.* 2017;390:600–612. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

270. Delcourt C., Cougnard-Gregoire A., Boniol M., Carriere I., Dore J.F., Delyfer M.N., Rougier M.B., Le Goff M., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P., et al. Lifetime exposure to ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: The Alienor Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:7619–7627. doi: 10.1167/iovs.14-14471. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

271. Zhu M., Yu J., Gao Q., Wang Y., Hu L., Zheng Y., Wang F., Liu Y. The relationship between disability–adjusted life years of cataracts and ambient erythemal ultraviolet radiation in China. *J. Epidemiol.* 2015;25:57–65. doi: 10.2188/jea.JE20140017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

272. Yu J.M., Yang D.Q., Wang H., Xu J., Gao Q., Hu L.W., Wang F., Wang Y., Yan Q.C., Zhang J.S., et al. Prevalence and risk factors of lens opacities in rural populations living at two different altitudes in China. *Int. J. Ophthalmol.* 2016;9:610–616. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

273. Vinson J.A. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology.* 2006;13:151–162. doi: 10.1016/j.pathophys.2006.05.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

274. Park S., Choi N.K. Serum 25-hydroxyvitamin D and Age-Related Cataract. *Ophthalmic Epidemiol.* 2017;24:281–286. doi: 10.1080/09286586.2017.1281427. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

275. Jee D., Kim E.C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and age-related cataracts. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41:1705–1715. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.12.052. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

276. Abdellah M.M., Mohamed Mostafa E., Salama E.H., Roshdy Mohamed E. Association of Serum 25-Hydroxyl Vitamin D Deficiency and Age-Related Cataract: A Case-Control Study. *J. Ophthalmol.* 2019;2019:9312929. doi: 10.1155/2019/9312929. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

277. Atalay K., Gezer Savur F., Kirgiz A., Erdogan Kaldirim H., Zengi O. Serum Vitamin D Levels in Different Morphologic Forms of Age Related Cataract. *Acta Endocrinol.* 2020;16:178–182. doi: 10.4183/aeb.2020.178. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

278. Oktem C., Aslan F. Vitamin D Levels in Young Adult Cataract Patients: A Case-Control Study. *Ophthalmic Res.* 2021;64:116–120. [PubMed] [Google Scholar]

279. Brown C.J., Akaichi F. Vitamin D deficiency and posterior subcapsular cataract. *Clin. Ophthalmol.* 2015;9:1093–1098. doi: 10.2147/OPTH.S84790. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

280. Rao P., Millen A.E., Meyers K.J., Liu Z., Voland R., Sondel S., Tinker L., Wallace R.B., Blodi B.A., Binkley N., et al. The Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Nuclear Cataract in the Carotenoid Age-Related Eye Study (CAREDS), an Ancillary Study of the Women's Health Initiative. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56:4221–4230. doi: 10.1167/iovs.15-16835. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

281. Jee D., Kim E.C., Cho E., Arroyo J.G. Positive Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Pterygium after Control for Sunlight Exposure. *PLoS ONE.* 2016;11:e0157501. doi: 10.1371/journal.pone.0157501. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

282. Samadi Aidenloo N., Motarjemizadeh Q., Moradi Nahriq S. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and different subtypes of age-related cataract; a case-control study. *Immunopathol. Persa.* 2022;8:e16. doi: 10.34172/ipp.2022.16. [CrossRef] [Google Scholar]

283. Cho M.C., Kim R.B., Ahn J.Y., Yoo W.S., Kim S.J. Aqueous humor and serum 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with cataracts. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:6. doi: 10.1186/s12886-019-1293-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

284. Karatas Durusoy G., Karakucuk Y., Tulu Aygun B., Solmaz B. Serum Vitamin D Level and Body Mass Index in Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Beyoglu Eye J.* 2020;5:102–107. doi: 10.14744/bej.2020.75047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

285. Bozkurt B., Artac H., Ozdemir H., Ünlü A., Bozkurt M.K., Irkec M. Serum Vitamin D Levels in Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018;26:435–439. doi: 10.1080/09273948.2016.1235714. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

286. Zicari A.M., Cafarotti A., Occasi F., Lollobrigida V., Nebbioso M., Pecorella I., De Castro G., Spalice A., Loffredo L., Villa M.P., et al. Vitamin D levels in children affected by vernal keratoconjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017;33:269–274. doi: 10.1080/03007995.2016.1254602. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

287. Sorkhabi R., Ahoor M.H., Ghorbanihaghjo A., Jafari S. Serum vitamin D levels in patients with vernal keratoconjunctivitis and its relationship with disease severity. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:3259–3264. doi: 10.1177/1120672120978886. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

288. Aslan M.G., Findik H., Okutucu M., Aydin E., Oruç Y., Arpa M., Uzun F. Serum 25-Hydroxy Vitamin D, Vitamin B12, and Folic Acid Levels in Progressive and Nonprogressive Keratoconus. *Cornea.* 2021;40:334–341. doi: 10.1097/ICO.0000000000002475. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

289. Akkaya S., Ulusoy D.M. Serum Vitamin D Levels in Patients with Keratoconus. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020;28:348–353. doi: 10.1080/09273948.2019.1604002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

290. Zarei-Ghanavati S., Yahaghi B., Hassanzadeh S., Mobarhan M.G., Hakimi H.R., Eghbali P. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Selenium, Zinc and Copper in Patients with Keratoconus. *J. Curr. Ophthalmol.* 2020;32:26–31. doi: 10.1016/j.joco.2019.06.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

291. Epstein D., Kvanta A., Lindqvist P.G. Vitamin D Deficiency in Patients with Central Retinal Vein Occlusion: A Case Control Study. *Curr. Eye Res.* 2017;42:448–451. doi: 10.1080/02713683.2016.1188117. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

292. Oli A., Joshi D. Serum vitamin D levels in Indian patients with retinal venous occlusions. *Saudi J. Ophthalmol.* 2017;31:76–79. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.03.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

293. Gao M., Yao X., Ding J., Hong R., Wu Y., Huang H., Zhuang L., Li Z., Wang Y., Zhang Y., et al. Low levels of vitamin D and the relationship between vitamin D and Th2 axis–

related cytokines in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Clin. Neurosci.* 2019;61:22–27. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

294. Jitprapaikulsan J., Siritho S., Prayoonwiwat N. Vitamin D level status in Thai neuromyelitis optica patients. *J. Neuroimmunol.* 2016;295–296:75–78. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.03.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

295. Kusumadewi W., Imran D., Witjaksono F., Pakasi T.A., Rusmana A.I., Pangeran D., Marwadhani S.S., Maharani K., Estiasari R. Low vitamin D-25(OH) level in Indonesian multiple sclerosis and neuromyelitis optic patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;25:329–333. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

296. Goksugur S.B., Erdurmus M., Bekdas M., Erkocoglu M., Agca S., Tosun M., Goksugur N., Demircioglu F. Tear and serum vitamin D levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergol. Immunopathol.* 2015;43:533–537. doi: 10.1016/j.aller.2014.10.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

297. Al-wailmi F.K., Shah S.I.A., Al-Mazaideh G.M., Sikandar M.Z. Serum Vitamin D and Immunoglobulin E Levels in Patients With Seasonal Allergic Conjunctivitis. *IIUM Med. J. Malays.* 2021;20 doi: 10.31436/imjm.v20i3.1756. [CrossRef] [Google Scholar]

298. Yenigun A., Dadaci Z., Oncel M. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino–conjunctivitis with positive skin prick test. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2015;29:e46–e49. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4164. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

299. Dadaci Z., Borazan M., Kiyici A., Oncel Acir N. Plasma vitamin D and serum total immunoglobulin E levels in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e443–e446. doi: 10.1111/aos.12398. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

300. Arikan S., Kamis F. Effect of vitamin D deficiency on spatial contrast sensitivity function. *Clin. Exp. Optom.* 2021:1–7. doi: 10.1080/08164622.2021.1969212. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

301. Ozturk E., Cankaya C. Effect of Vitamin D Deficiency on Contrast Sensitivity Function. *Curr. Eye Res.* 2020;45:1619–1624. doi: 10.1080/02713683.2020.1781194. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

302. Aksoy Aydemir G., Yetkin E., Aydemir E., Bolu S., Asik A. Changes in the macular choroidal thickness of children who have type–1 diabetes mellitus, with and without vitamin D deficiency. *Int. Ophthalmol.* 2022 doi: 10.1007/s10792-021-02185-2. in press. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

303. Vural E., Hazar L., Çağlayan M., Şeker Ö., Çelebi A.R.C. Peripapillary choroidal thickness in patients with vitamin D deficiency. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:578–583. doi: 10.1177/1120672120902025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

304. Öncül H., Alakus M.F., Çağlayan M., Öncül F.Y., Dag U., Arac E. Changes in choroidal thickness after vitamin D supplementation in patients with vitamin D deficiency. *Can. J. Ophthalmol.* 2020;55:486–491. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.06.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

305. Cankaya C., Cumurcu T., Gunduz A. Corneal endothelial changes in patients with vitamin D deficiency. *Indian J. Ophthalmol.* 2018;66:1256. doi: 10.4103/ijo.IJO_238_18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

306. Graffe A., Beauchet O., Fantino B., Milea D., Annweiler C. Vitamin D and Macular Thickness in the Elderly: An Optical Coherence Tomography Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:5298–5303. doi: 10.1167/iovs.14-13918. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

307. Kara N., Ceri S. Vitamin D level in patients with pterygium. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2017;80:229–233. doi: 10.5935/0004-2749.20170056. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

308. Lee Y.B., Kim S.Y., Park Y.G., Han K.D., Kim J.W., Chae H.S., Lee Y.C. Evaluation of socioeconomic status as a risk factor of pterygium using the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2011: A STROBE–compliant article. *Medicine.* 2017;96:e6343. doi: 10.1097/MD.0000000000006343. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

309. Maxia C., Murtas D., Corrias M., Zucca I., Minerba L., Piras F., Marinelli C., Perra M.T. Vitamin D and vitamin D receptor in patients with ophthalmic pterygium. *Eur. J. Histochem.* 2017;61:2837. doi: 10.4081/ejh.2017.2837. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

310. Ornek N., Ogurel T., Kisa U. Tear Fluid and Serum Vitamin D Concentrations in Unilateral Pterygium. *Optom. Vis. Sci.* 2021;98:170–174. doi: 10.1097/OPX.0000000000001640. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

311. Droutsas K., Sekundo W. Epidemiology of pterygium. A review. *Ophthalmologe.* 2010;107:511–512, 514–516. doi: 10.1007/s00347-009-2101-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

312. Singh S.K. Pterygium: Epidemiology prevention and treatment. *Community Eye Health.* 2017;30:S5–S6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

313. Ghiglioni D.G., Bruschi G., Gandini S., Osnaghi S., Peroni D., Marchisio P. Vitamin D serum levels in children with vernal keratoconjunctivitis and disease control. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019;33:1–5. doi: 10.1177/2058738419833468. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

314. Chen L., Chen X., Xiang Q., Zheng Y., Pi L., Liu Q., Xiao J., Ke N., Fang J. Prevalence of Low Serum Vitamin A Levels in Young Children with Chalazia in Southwest China. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157:1103–1108.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

315. Kabataş E.U., Dinlen N.F., Zenciroğlu A., Dilli D., Beken S., Okumuş N. Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D levels and retinopathy of prematurity. *Scott. Med. J.* 2017;62:129–135. doi: 10.1177/0036933017701867. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

316. Mutlu U., Ikram M.A., Hofman A., de Jong P., Uitterlinden A.G., Klaver C.C.W., Ikram M.K. Vitamin D and retinal microvascular damage: The Rotterdam Study. *Medicine.* 2016;95:e5477. doi: 10.1097/MD.0000000000005477. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

317. Daldal H., Gokmen Salici A. Ocular Findings Among Patients with Vitamin D Deficiency. *Cureus.* 2021;13:e15159. doi: 10.7759/cureus.15159. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

318. Karabulut M., Karabulut S., Canbek T.D., Sül S., Karalezli A. The effect of vitamin D deficiency on the retinal microvasculature: An observational case-control study. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2022 doi: 10.5935/0004-2749.20220089. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

319. Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805–806. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78933-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]