



Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. Izabela Zawadzka

**Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych
pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w
surowicy krwi pacjentów z jaskrą.**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

dyscyplina: nauki medyczne

Promotor

Dr hab. n. med. Joanna Konopińska

Klinika Okulistyki

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok 2024

Spis treści

1. Życiorys.....	5
2. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	6
3. Zestawienie dorobku naukowego doktoranta.....	6
3.1 Wykaz publikacji doktoranta	6
4. Wstęp	8
4.1 Jaskra	8
4.2 Patofizjologia jaskry	8
4.3 Klasyfikacja jaskry	9
4.3.1 Jaskra pierwotna otwartego kąta (POAG -Primary Open-Angle Glaucoma)...	9
4.3.2 Jaskra normalnego ciśnienia (NTG -Normal Tension Glaucoma)	9
4.3.3 Jaskra wtórna otwartego kąta (SOAG -Secondary Open-Angle Glaucoma)...	10
4.3.4 Jaskra zamkniętego kąta (ACG- Angle-closure glaucoma)	10
5. Epidemiologia.....	10
6. Czynniki ryzyka jaskry	10
7. Diagnostyka jaskry	11
7.1 Badanie dna oka.....	11
7.2 Pole widzenia	11
7.3 Optyczna koherentna tomografia.....	11
8. Leczenie.....	13
9. Nowe spojrzenie na leczenie jaskry	14
9.1 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg POAG.....	14
9.1.1 Witaminy.....	14
9.1.2 Mikro i makroelementy	14
9.1.3 Tlenek azotu.....	15
9.1.4 Kwas moczowy	15
9.1.5 Koenzym Q10	16

9.2 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg PEG	16
9.2.1 Mikro i makroelementy	16
9.2.2 Homocysteina	17
9.3 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg NTG	18
9.3.1 Witaminy.....	18
9.3.3 Miłorząd japoński	18
9.3.4 Kwasy tłuszczowe.....	18
9.4 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg ACG	19
9.4.1 Mikro i makroelementy	19
9.4.2 Diałdehyd malonowy i kwas moczowy	19
10. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską	19
10.1 Cel pracy	19
11. Materiał i metodyka badań.....	20
11.1 Projekt badania	20
11.2 Grupa badana i porównawcza	20
11.2.1 Kryteria włączenia	20
11.2.2 Kryteria wykluczające (grupa badana i grupa porównawcza).....	21
11.3 Schemat badania	21
11.3.1 Kwalifikacja do zabiegu	21
11.4 Materiał.....	21
11.4.1 Procedura przygotowania prób	21
11.4.2 Oznaczanie TAS.....	22
11.4.3 Oznaczanie stężenia Se, Zn oraz Cu	22
11.4.4 Ocena nawyków żywieniowych	22
11.5 Analiza statystyczna	23
12. Wyniki	24
13. Wnioski.....	30
14. Publikacje składające się na rozprawę doktorską.....	31

14.1 Publikacja I	31
14.2 Publikacja II	41
15. Streszczenie w języku polskim	56
16. Streszczenie w języku angielskim	58
17. Piśmiennictwo	60
18. Oświadczenia współautorów	67
19. Uchwała Komisji Bioetycznej.....	74

1. Życiorys

Dane osobowe:

Imię i nazwisko: Izabela Zawadzka

Data i miejsce urodzenia: 27.10.1992r., Łomża

Adres email: cwalinaizabela@gmail.com

Miejsce pracy: Klinika Okulistyki Uniwersytecki Szpital Kliniczny (USK)

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok Tel. (85) 831 8372

Wykształcenie:

od 2020 do chwili obecnej – szkolenie specjalizacyjne z okulistyki w ramach rezydentury, Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

2018-2019 r. – staż podyplomowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

2012-2018 r. – studia na Kierunku Lekarskim, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Doświadczenie i aktywność zawodowa:

- 2022-2023 – członek zespołu badawczego projektu naukowego, finansowanego pt. „Wpływ nawyków żywieniowych na stężenie wybranych pierwiastków we krwi osób z różnymi typami jaskry”, UMB
- Od 2022 r. – członek zespołu programu lekowego cukrzycowego obrzęku płamki Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
- Od 2021 r. – członek zespołu leczenia obrzęku płamki w ramach procedury B84 Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
- Od 2021 r. – członek Podlaskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

2. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Zawadzka I**, Konopińska J. From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease. *F1000Res*. 2024 Feb 19;12:1186. doi: 10.12688/f1000research.139975.2. PMID: 38511134; PMCID: PMC10951567. MEiN 70 (praca przeglądowa)
2. **Zawadzka I**, Młynarczyk M, Falkowska M, Socha K, Konopińska J. Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma. *PLoS One*. 2024 Apr 2;19(4):e0301511. doi: 10.1371/journal.pone.0301511. PMID: 38564509; PMCID: PMC10986966. IF 2.900; MEiN 100 (praca oryginalna).

3. Zestawienie dorobku naukowego doktoranta

3.1 Wykaz publikacji doktoranta

1. **Zawadzka I**, Konopińska J. From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease. *F1000Res*. 2024 Feb 19;12:1186. doi: 10.12688/f1000research.139975.2. PMID: 38511134; PMCID: PMC10951567. MEiN 70.
2. **Zawadzka I**, Młynarczyk M, Falkowska M, Socha K, Konopińska J. Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma. *PLoS One*. 2024 Apr 2;19(4):e0301511. doi: 10.1371/journal.pone.0301511. PMID: 38564509; PMCID: PMC10986966. IF 2.900; MEiN 100.
3. Piekłarz B, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, **Zawadzka I**, Bagrowska M, Daniluk J, Palewski M, Zonenberg A, Kowal-Bielecka O, Konopińska J, Dmuchowska DA. Macular choroidal thickness, volume, and vascularity index in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Dec 22. doi: 10.1007/s00417-023-06342-4. Epub ahead of print. PMID: 38133798. IF 2.400; MEiN 100.
4. Micun Z, Dobrzyńska W, Sieškiewicz M, **Zawadzka I**, Dmuchowska DA, Wojewodzka-Zelezniakowicz M, Konopińska J. Hyperbaric Oxygen Therapy in Ophthalmology: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Dec 20;13(1):29. doi: 10.3390/jcm13010029. PMID: 38202036; PMCID: PMC10779579. IF 3.000; MEiN 140.
5. Piekłarz B, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, **Zawadzka I**, Bagrowska M, Daniluk J, Sidorczuk P, Kowal-Bielecka O, Konopińska J, Dmuchowska DA. Peripapillary choroidal vascularity index and thickness in patients with systemic sclerosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Oct 16;10:1273438. doi: 10.3389/fmed.2023.1273438. PMID: 37915331; PMCID: PMC10617027. IF 3.100; MEiN 100.
6. Piekłarz B, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, **Zawadzka I**, Bagrowska M, Daniluk J, Konopińska J, Kowal-Bielecka O, Dmuchowska DA. Purtscher-like Retinopathy in a Patient with Systemic Sclerosis: A Case Report and Narrative Review. *Biomedicines*. 2023 Mar 10;11(3):839. doi:

10.3390/biomedicines11030839. PMID: 36979818; PMCID: PMC10044861. IF 3.900; MEiN 100.

7. Dmuchowska D, **Cwalina I**, Krasnicki P, Konopinska J, Saeed E, Mariak Z, Obuchowska I. The Impact of Three Waves of the COVID-19 Pandemic on the Characteristics of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachments at a Tertiary Referral Centre. Clin Ophthalmol. 2021 Aug 16;15:3481-3491. doi: 10.2147/OPHTH.S323998. PMID: 34429580; PMCID: PMC8378894. MEiN 100.

ZESTAWIENIE PUBLIKACJI

Rodzaj publikacji	Liczba	Impact Factor	Punktacja MEiN
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	2	2.900	170
Prace niewłączone do rozprawy doktorskiej	5	12.400	540
Razem	7	15.300	710

4. Wstęp

4.1 Jaskra

Jaskra jest przewlekłą, wieloczynnikową i postępującą neuropatią nerwu wzrokowego, stanowiącą jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej utraty widzenia na świecie. W przebiegu jaskry dochodzi do degeneracji komórek zwojowych siatkówki (RGCs-retina ganglion cells) i ich aksonów, która powoduje charakterystyczne zmiany strukturalne tarczy nerwu wzrokowego (ONH-optic nerve head), i warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL-retinal nerve fiber layer). RGCs przekazują impulsy nerwowe do kory wzrokowej mózgu z fotoreceptorów siatkówki przez swoje aksony, które przechodząc przez blaszkę sitową (LA-lamina cribrosa) twardówki nabywają osłonkę mielinową, tworząc nerw wzrokowy. Uważa się, że głównym miejscem uszkodzenia RGCs w jaskrze jest LA, ponieważ w tym obszarze jednocześnie oddziałują ciśnienie wewnątrzczaszkowe i ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP-intraocular pressure). Uszkodzenie RGCs następuje w wyniku zwiększonego gradientu ciśnień w obszarze LA, co powoduje deformację jej mikrostruktury i blokadę transportu aksonalnego w nerwie wzrokowym. Dzieje się tak w przypadku wysokiego IOP, niskiego ciśnienia perfuzyjnego i/lub niskiego ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego. Postępująca degeneracja RGCs prowadzi do stopniowego upośledzenia pola widzenia, które zazwyczaj zaczyna się od średniego obwodu, a w zaawansowanym stadium jaskry najczęściej obejmuje cały obwód pola widzenia, pozostawiając jedynie centralną wyspę widzenia. Zaburzenia czynnościowe RGCs prowadzą także do pogorszenia percepcji kontrastu i barw oraz mogą powodować trudności w czytaniu.[1-3]

4.2 Patofizjologia jaskry

W warunkach fizjologicznych ciecz wodnista, produkowana przez niepigmentowane komórki nabłonka ciała rzęskowego, odpływa głównie drogą konwencjonalną. Proces ten zachodzi w kącie tęczówkowo-rogowkowym komory przedniej oka, gdzie ciecz przepływa przez siateczkę beleczkowania do kanału Schlemma, a następnie do nadtwardówkowego układu żylnego. Część cieczy wodnistej odpływa również drogą niekonwencjonalną naczyniówkowo-twardówkową przez podstawę tęczówki oraz ciało rzęskowe. Zaburzenie równowagi pomiędzy produkcją a odpływem cieczy wodnistej prowadzi do podwyższenia średniego IOP oraz do większych dobowych wahań jego wartości. Przewlekłe podwyższone IOP skutkuje postępującym uszkodzeniem włókien nerwowych, co powoduje charakterystyczne zagłębienie ONH na dnie oka. Prawidłowy zakres IOP wynosi 16 ± 3 mmHg [4], a jego wartości zazwyczaj mieszczą się w przedziale od 12 do 21 mmHg. Dobowe wahania IOP są zależne od różnych czynników, takich jak tętno, oddychanie, aktywność fizyczna, stan nawodnienia, stosowanie leków oraz pora dnia. Jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego (GON-glaucomatous optic neuropathy) może wystąpić również przy wartościach IOP mieszczących się w granicach normy. W związku z tym podwyższone IOP stanowi jedynie czynnik ryzyka rozwoju i progresji jaskry i nie jest jednoznaczne z jej rozpoznaniem. Niemniej jednak, podatność nerwu wzrokowego na wysokie IOP potwierdza fakt, iż obniżenie IOP o 25% zmniejsza ryzyko progresji jaskry o 50%.[1][4]

Według najnowszych doniesień naukowych, patofizjologia jaskry związana jest ze stresem oksydacyjnym (OS-oxidative stress), który wynika z zaburzenia równowagi między syntezą reaktywnych form tlenu (ROS-reactive oxygen species) a zdolnością systemów

antyoksydacyjnych do ich neutralizacji.[5] Do głównych form ROS zalicza się anion ponadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2) oraz rodnik hydroksylowy (HO^{\bullet}), które są ubocznymi produktami mitochondrialnego metabolizmu tlenowego. Nadmierna produkcja ROS prowadzi do uszkodzenia białek, lipidów i DNA, będących składnikami błon komórkowych, co w konsekwencji powoduje apoptozę komórek. Tkanki ośrodkowego układu nerwowego oraz układu wzrokowego charakteryzują się głównie mitochondrialnym metabolizmem tlenowym, co czyni je szczególnie podatne na OS. Intensywny metabolizm mitochondrialny w tych tkankach generuje znaczne ilości ROS, co zwiększa ryzyko oksydacyjnych uszkodzeń komórkowych w tych tkankach. W warunkach fizjologicznych, enzymatyczny układ antyoksydacyjny skutecznie neutralizuje ROS, co prowadzi do obniżenia poziomu OS i ochrony komórek przed jego szkodliwymi skutkami.[6] Według najnowszych badań w patogenezie jaskry istotną rolę odgrywają wahania stężeń pierwiastków śladowych takich jak selen (Se-selenium), miedź (Cu-copper), cynk (Zn-zinc), mangan (Mn-manganese), chrom (Cr-chromium), kobalt (Co-cobalt) i molibden (Mo-molybdenum). Pierwiastki te pełnią funkcję kofaktorów w grupach protetycznych licznych enzymów antyoksydacyjnych, co podkreśla ich znaczenie w mechanizmach obronnych przed OS.[7] Ponadto, OS zwiększa produkcję syntazy tlenu azotu (NOS-nitric oxide synthase), co skutkuje nadmierną syntezą tlenu azotu (NO-nitric oxide). Podwyższone stężenia ROS oraz NO przyczyniają się do powstawania wysoce toksycznych nadtlenoazotynów, które mogą prowadzić do uszkodzenia i utraty RGCs.[8][9]

4.3 Klasyfikacja jaskry

Klasyfikacja oparta jest na identyfikacji zmian strukturalnych w przednim odcinku gałki ocznej. Możemy wyróżnić dwa główne typy tej choroby — typ z otwartym kątem oraz typ z zamkniętym kątem, które mogą mieć przyczyny pierwotne i wtórne.[1]

4.3.1 Jaskra pierwotna otwartego kąta (POAG -Primary Open-Angle Glaucoma)

POAG jest najczęściej występującym typem jaskry, charakteryzującym się zwiększonym oporem odpływu cieczy wodnistej na poziomie siateczki beleczkowania, co prowadzi do wzrostu IOP. W POAG kąt tęczówkowo-rogowkowy pozostaje makrospokowo otwarty oraz nie stwierdza się anatomicznych zmian, które mogłyby wyjaśniać zwiększony opór odpływu cieczy wodnistej w siateczce beleczkowania. POAG jest najczęściej diagnozowana u osób dorosłych po 40. roku życia, jednak może również wystąpić w młodszym wieku, między 3. a 40. rokiem życia, co sugeruje genetyczne podłoże tej choroby. Mutacje genu kodującego białko myocilinę (MYOC) stwierdza się w około 4% przypadków POAG u dorosłych oraz w ponad 10% przypadków tej choroby u osób młodszych.[10]

4.3.2 Jaskra normalnego ciśnienia (NTG -Normal Tension Glaucoma)

NTG jest typem POAG, w której IOP pozostaje prawidłowe, zwykle poniżej 21 mmHg. Uważa się, że u pacjentów z NTG nerw wzrokowy jest bardziej podatny na zmiany niedokrwienne, które mogą występować w przebiegu różnych układowych chorób naczyniowych takich jak migrena, choroby autoimmunologiczne, zaburzenia krzepnięcia krwi lub zjawisko Raynauda. Typowe zmiany w ONH u osób z NTG obejmują ścięczenie pierścienia nerwowo-siatkówkowego, szczególnie w dolnym i dolno-skroniowym kwadrancie, a także obecność krwotoczków okołotarczowych. W badaniu pola widzenia ubytki są

zlokalizowane bliżej punktu fiksacji, co odróżnia je od klasycznego mroczka łukowatego, typowego dla POAG.[4]

4.3.3 Jaskra wtórna otwartego kąta (SOAG -Secondary Open-Angle Glaucoma)

W SOAG kąt tęczówkowo-rogowkowy jest makrospokowo otwarty jednak w badaniu gonioskopowym często można zaobserwować anatomiczne zmiany, które zwiększają opór odpływu cieczy wodnistej w siateczce beleczkowania. Zmiany te mogą obejmować m.in. odkładanie się barwnika (jaskra barwnikowa, PG -pigmentary glaucoma) lub gromadzenie się materiału pseudoeksfoliacyjnego (jaskra pseudoeksfoliacyjna, PEG-pseudoexfoliation glaucoma), co w konsekwencji prowadzi do podwyższenia IOP. SOAG może być również spowodowana innymi czynnikami, takimi jak urazy oka, choroby oczu, w niektórych przypadkach wcześniejsze zabiegi okulistyczne oraz terapia glikokortykosteroidami (jaskra posteroïdowa).[1][4]

4.3.4 Jaskra zamkniętego kąta (ACG- Angle-closure glaucoma)

ACG jest klasyfikowana na podstawie konfiguracji anatomicznej przedniego odcinka gałki ocznej charakteryzującej się zamknięciem kąta tęczówkowo-rogowkowego i zablokowaniem odpływu cieczy wodnistej głównie przez obwodową część tęczówki. Wyróżnia się pierwotne i wtórne zamknięcie kąta, które może mieć charakter ostry lub przewlekły. Pierwotne zamknięcie kąta przesączenia uwarunkowane jest głównie spłyconą komorą przednią w oczach nadwzrocznych, co w połączeniu z powiększającą się z wiekiem soczewką może prowadzić do ostrego zamknięcia kąta przesączenia.[4] Ponadto, pierwotne zamknięcie kąta może wystąpić w zespole płaskiej tęczówki (iris plateau), gdzie specyficzna konfiguracja tęczówki predysponuje do zablokowania kąta przesączenia.[11] Wtórne zamknięcie kąta może być spowodowane różnymi czynnikami niezwiązanymi z anatomicznym wariantem przedniego odcinka oka, takimi jak podwichnięcie lub zwichnięcie soczewki, neowaskularyzacja tęczówki, obecność gazu lub oleju silikonowego po operacjach witreoretinalnych, czy też guzy tylnego odcinka gałki ocznej.[4]

5. Epidemiologia

Jaskra stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że na całym świecie choroba ta dotyka ponad 60 milionów osób, a do 2040 roku liczba ta może wzrosnąć do ponad 110 milionów. POAG jest najczęściej występującym typem jaskry, który dotyka od 2% do 4% populacji powyżej 40. roku życia oraz około 10% osób powyżej 75. roku życia. W populacji afrykańskiej ryzyko ślepoty spowodowane tym typem jaskry jest szacowane na 15-krotnie wyższe w porównaniu z innymi grupami etnicznymi. Z kolei ACG jest najbardziej rozpowszechniona wśród populacji Inuitów oraz większa zachorowalność występuje wśród kobiet. Ponadto, wśród populacji azjatyckiej często obserwuje się wyższy odsetek pacjentów z płytką komorą przednią oka, co sprzyja zamknięciu kąta przesączenia. W Japonii najczęściej diagnozowanym typem jaskry jest NTG.[4]

6. Czynniki ryzyka jaskry

Czynniki ryzyka POAG można podzielić na dwie główne grupy: okulistyczne oraz ogólnoustrojowe. Do okulistycznych zaliczamy podwyższone IOP, wysoką krótkowzroczność, ścięczenie centralnej grubości rogówki (CCT- central corneal thickness) oraz obecność krwotoków w obrębie ONH. Z kolei do czynników ogólnoustrojowych predysponujących do rozwoju POAG zalicza się: nadciśnienie tętnicze, nocne obniżenie ciśnienia tętniczego, zespół Raynauda, miażdżyca, otyłość, cukrzyca typu 2, migrenowe bóle głowy, pochodzenie

afrykańskie, palenie tytoniu, zaawansowany wiek oraz obciążenia genetyczne.[12] Natomiast w przypadku jaskry pierwotnej zamkniętego kąta (PACG- primary angle-closure glaucoma), ryzyko jej wystąpienia zwiększają czynniki takie jak spływanie przedniej komory oka, skrócenie długości osiowej gałki ocznej, zwiększona grubość, przednie ustawienie soczewki, zaawansowany wiek, płeć żeńska oraz pochodzenie etniczne wschodnioazjatyckie.[13]

7. Diagnostyka jaskry

Do metod diagnostycznych jaskry zalicza się badanie dna oka (oftaloscopia), pomiar IOP (tonometria), gonioskopię, ocenę pola widzenia (perymetria) oraz optyczną koherentną tomografię (OCT -optical coherence tomography). Podstawą diagnostyki i monitorowania tej choroby jest ocena zmian w obrębie nerwu wzrokowego głównie w badaniach dna oka, perymetrycznym oraz OCT.[2]

7.1 Badanie dna oka

W badaniu oftalmoskopowym ocenia się zmiany w obrębie pierścienia nerwowo-siatkówkowego (NRR- neuroretinal rim) ONH, który jest obszarem pomiędzy brzegiem tarczy nerwu wzrokowego a krawędzią zagłębienia tarczy.[14] Charakterystyczne zmiany ONH w jaskrze obejmują ogniskowe lub rozproszone ścięczenie NRR, szczególnie w górnym lub dolnym odcinku ze zwiększeniem stosunku zagłębienia do tarczy(C/D -cup-to-disc ratio) ONH > 0,5.[15]

7.2 Pole widzenia

Ocena pola widzenia za pomocą statycznej automatycznej perymetrii (SAP-static automated perimetry) jest kluczowym badaniem umożliwiającym wykrywanie i monitorowanie czynnościowej dysfunkcji nerwu wzrokowego w jaskrze.[15] Badanie to jest jednak wysoce subiektywne, a jego jakość zależy od współpracy i koncentracji pacjenta. Brak współpracy, zmęczenie pacjenta, a także czynniki takie jak opadanie powieki, zmętnienie soczewki czy wady refrakcji mogą zafałszować wynik badania. [16] Ubytki w polu widzenia są bezpośrednio związane z utratą RGCs oraz ich aksonów. Jednak w przypadkach, gdy utrata RGCs wynosi mniej niż 40-50%, nie obserwuje się jeszcze wiarygodnych defektów pola widzenia w perymetrii progowej. W związku z tym wprowadzono pojęcie jaskry preperymetrycznej, definiowanej jako GON, która nie powoduje jeszcze ubytków w polu widzenia wykrywalnych w badaniach perymetrycznych. [15] Wprowadzenie nowoczesnych technologii, takich jak badanie OCT, pozwoliło na wczesną diagnostykę jaskry poprzez identyfikację strukturalnych uszkodzeń włókien nerwowych, które nie są wykrywalne w badaniu oftalmoskopowym ani perymetrycznym.[17]

7.3 Optyczna koherentna tomografia

OCT, oparta na zasadzie interferometrii niskokoherentnej, to zaawansowana, nieinwazyjna technika obrazowania o wysokiej rozdzielczości, umożliwiająca uzyskanie przekrojowych obrazów siatkówki, nerwu wzrokowego oraz przedniego odcinka oka. Pierwsza generacja tej technologii, znana jako time domain-OCT (TD-OCT), umożliwiała obrazowanie dna oka, diagnostykę oraz monitorowanie progresji GON. Jednakże, istotnymi ograniczeniami tej metody były długi czas skanowania oraz dwuwymiarowe obrazowanie, co zwiększało ryzyko wystąpienia artefaktów. Od czasu pierwszego zastosowania OCT w okulistyce technologia ta znacząco się rozwinęła i nadal dynamicznie ewoluje.[18]

Wprowadzenie nowych rozwiązań sprzętowych umożliwiło zastąpienie techniki TD-OCT bardziej zaawansowaną metodą spectral domain-OCT (SD-OCT), znaną również jako Fourier-domain OCT (FD-OCT). SD-OCT przewyższa TD-OCT w diagnostyce i monitorowaniu jaskry dzięki wyższej rozdzielczości osiowej oraz szybszemu skanowaniu, co znacząco zmniejsza ryzyko powstawania artefaktów związanych z ruchem gałek ocznych. Dodatkowo, dzięki zastosowaniu nowoczesnych wzorców akwizycji obrazu 3D, powtarzalnej rejestracji oraz innowacyjnych algorytmów segmentacji, metoda ta osiągnęła wyższy poziom precyzji i powtarzalności w ilościowym określaniu GON.[18]

SD-OCT umożliwia automatyczną segmentację warstw siatkówki, w tym obszaru plamki, okołotarczowej warstwy włókien nerwowych (pRNFL-peripapillary retinal nerve fiber layer) oraz okolicy ONH. Ocena obszaru ONH pozwala na precyzyjne i powtarzalne pomiary kluczowych parametrów, takich jak powierzchnia tarczy, powierzchnia pierścienia nerwowo-siatkawkowego, stosunek C/D oraz grubość RNFL. Porównanie uzyskanych wyników z normatywną bazą danych umożliwia ocenę, czy mieszczą się one w granicach normy, co istotnie ułatwia wykrywanie oraz monitorowanie progresji jaskry.[3]

Najnowsza generacja technologii OCT, czyli swept-source OCT (SS-OCT), rozszerza możliwości diagnostyczne. Oprócz pomiaru pRNFL i obszaru plamkowego, SS-OCT umożliwia obrazowanie głębszych struktur oka, takich jak naczyniówka i LC. SS-OCT charakteryzuje się większą prędkością skanowania oraz zdolnością do tworzenia wysokiej jakości szerokokątnych obrazów, które obejmują szeroki obszar bieguna tylnego, w tym ONH i plamkę żółtą.[19] Ponadto, technologia ta znacząco poprawia wizualizację struktur przedniego odcinka oka, umożliwiając obiektywną analizę kąta komory przedniej (AC -anterior chamber). W porównaniu z gonioskopią, OCT przedniego odcinka, dzięki zaawansowanym algorytmom pomiaru, wykazuje większą czułość w wykrywaniu zamknięcia kąta przesączenia.[20]

Badanie SD-OCT stało się standardową praktyką kliniczną w diagnostyce jaskry. Jednym z pierwszych objawów jaskry jest ścięczenie pRNFL, które może być wykryte za pomocą OCT jeszcze przed pojawieniem się ubytków w polu widzenia. W procesie diagnozowania i monitorowania progresji jaskry kluczowy jest pomiar średniej grubości pRNFL, szczególnie w kwadrantach dolnym i górnym, gdzie ścięczenie pRNFL najczęściej występuje we wczesnych stadiach choroby, często przed pojawieniem się widocznych zmian w polu widzenia.[21] Wynik grubości pRNFL jest porównywany z normatywnymi bazami danych. Wartości te są oznaczane kolorami: zielonym dla wyników prawidłowych, żółtym dla wyników granicznych oraz czerwonym dla wartości poniżej 99. percentyla normatywnej bazy danych.[3]

Ocena obszaru plamkowego jest również kluczowa w diagnostyce jaskry, gdyż jaskrowe uszkodzenia plamki często występuje na wczesnym etapie choroby. SD-OCT umożliwia dokładne pomiary poszczególnych warstw w obszarze plamki, które są szczególnie podatne na uszkodzenia jaskrowe, w tym plamkowe RNFL (mRNFL-macular RNFL), warstwa komórek zwojowych z wewnętrzną warstwą splotową (GCIPL -ganglion cell layer with inner plexiform layer) i kompleks komórek zwojowych (GCC-ganglion cell complex).[22] Badania wykazały, że parametr pRNFL jest bardziej czuły niż parametry ONH i plamki w wykrywaniu przedperymetrycznych uszkodzeń jaskrowych.[23]

Sugeruje się, że dysfunkcja naczyniowa w obrębie ONH pełni kluczową rolę w patogenezie jaskry. Nieinwazyjna metoda, jaką jest angiografia OCT (OCTA -OCT-angiography), stała się istotnym badaniem umożliwiającym dokładną ocenę perfuzji naczyniowej w wybranych warstwach siatkówki. OCTA rejestruje sygnały przepływu poprzez analizę zmian amplitudy odbicia w kolejnych skanach. Pozwala to na precyzyjne odwzorowanie dynamicznych struktur, takich jak czerwone krwinki w naczyniach krwionośnych, które pojawiają się jako jasne piksele, podczas gdy statyczne tkanki są widoczne jako ciemne piksele.[24]

W odróżnieniu od tradycyjnej angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej, OCTA umożliwia wizualizację naczyń krwionośnych siatkówki bez konieczności podawania środka kontrastowego. W diagnostyce jaskry kluczowe parametry OCTA, takie jak gęstość naczyń (VD -vessel density) oraz wskaźnik przepływu (FI-flow index), pozwalają na ocenę przepływu naczyniowego w wybranych warstwach siatkówki. Obniżone wartości FI i VD w okołotarczowej sieci naczyniowej są obserwowane w POAG.[25][26]

8. Leczenie

Aktualnie jedyną skuteczną metodą leczenia jaskry jest spersonalizowana terapia mająca na celu obniżenie IOP. Dostępne metody terapeutyczne, takie jak krople do oczu, zabiegi laserowe oraz interwencje chirurgiczne, umożliwiają jedynie zahamowanie lub spowolnienie progresji choroby. Celem leczenia jest ustalenie i osiągnięcie indywidualnie dla każdego pacjenta określonego IOP docelowego, przy którym nie dochodzi do dalszej progresji jaskry. Wartość docelowego IOP ustala się na podstawie aktualnego IOP, stopnia zaawansowania jaskry, tempa progresji choroby oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka. Przyjmuje się, iż docelowe IOP wynosi < 21 mm Hg w jaskrze wczesnej, < 18 mm Hg w jaskrze umiarkowanej oraz < 15 mm Hg w jaskrze zaawansowanej. Kluczowe jest regularne monitorowanie IOP oraz ocena nerwu wzrokowego w celu kontrolowania stabilizacji choroby oraz ewentualnej modyfikacji terapii przeciwjaskrowej.[1]

U pacjentów z jaskrą otwartego kąta (OAG -open angle glaucoma) leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od miejscowej terapii farmakologicznej, której celem jest obniżenie IOP. Do najczęściej stosowanych leków należą analogi prostaglandyn, inhibitory anhidrazy węglanowej, β -blokery, agoniści receptorów α -2, parasympatykomimetyki, a ostatnio także inhibitory kinazy Rho oraz leki uwalniające tlenek azotu. [27][28] W niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie laseroterapii, takiej jak trabekuloplastyka laserowa argonowa, selektywna trabekuloplastyka laserowa lub mikropulsowa trabekuloplastyka laserowa. Niestety, efekt terapeutyczny trabekuloplastyki laserowej jest często krótkotrwały i utrzymuje się jedynie przez kilka miesięcy, co może wymagać powtórzenia zabiegów.[29]

W przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego i/lub laserowego, pacjenci z OAG mogą zostać zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, co może zapewnić lepszą kontrolę IOP. Do standardowych metod chirurgicznych należą trabekulektomia, sklerektomia głęboka, kanalooplastyka, wszczepienie implantu (shuntu) oraz zabiegi laserowe ciała rzęskowego mające na celu zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej. [30][31][32] U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną jaskrą coraz częściej stosuje się nowoczesną technikę operacyjną, jaką jest minimalnie inwazyjna chirurgia jaskry (MIGS-microinvasive glaucoma surgery). [33] W porównaniu do klasycznej trabekulektomii, MIGS charakteryzuje się skuteczną redukcją IOP, wyższym profilem bezpieczeństwa, krótszym czasem rekonwalescencji oraz pozwala na ograniczenie stosowania leków obniżających ciśnienie.[34]

Leczenie ACG, będącej nagłym stanem okulistycznym musi być wdrożone natychmiastowo. W pierwszej kolejności stosuje się miejscową i ogólną farmakoterapię obniżającą IOP, jednak w większości przypadków pacjenci wymagają laserowej irydotomii obwodowej. Ten zabieg polega na wykonaniu niewielkiego otworu w tęczęwce, co umożliwia wyrównanie gradientu ciśnień między komorą tylną a przednią oka. Dzięki temu poprawia się odpływ cieczy wodnistej przez kąt przesączania, co prowadzi do skutecznego obniżenia IOP. [4]

9. Nowe spojrzenie na leczenie jaskry

U niektórych pacjentów, pomimo zastosowania zaawansowanych metod terapeutycznych, takich jak farmakoterapia, laseroterapia oraz zabiegi chirurgiczne mające na celu obniżenie IOP, może nadal dochodzić do progresji neuropatii nerwu wzrokowego. Biorąc pod uwagę, iż OS odgrywa istotną rolę w patogenezie jaskry, coraz większą uwagę zwraca się na potencjalne działanie ochronne składników odżywczych o właściwościach antyoksydacyjnych w diecie, które mogą wspomagać terapię i hamować dalsze uszkodzenia nerwu wzrokowego.[35]. Coraz częściej uznaje się, że symultaniczne oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych, w tym diety, może istotnie wpływać na ryzyko rozwoju jaskry. W przyszłości, identyfikacja indywidualnych profili genetycznych może pozwolić na opracowanie ukierunkowanych zaleceń dotyczących modyfikacji czynników środowiskowych, co może skutkować zmniejszeniem ryzyka choroby u osób z genetyczną predyspozycją do zachorowania na jaskrę. Takie spersonalizowane podejście nie tylko pomoże w profilaktyce, lecz także umożliwi stworzenie bardziej precyzyjnego i skutecznego planu leczenia jaskry.[36]

9.1 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg POAG

9.1.1 Witaminy

W prospektywnym badaniu Rotterdam wykazano, że dieta pacjentów z jaskrą była uboga w produkty o wysokiej zawartości przeciwutleniaczy, takich jak β -karoten, retinol oraz witaminy B1 i B12, a jednocześnie bogata w magnez i witaminę E w porównaniu do pacjentów bez jaskry.[37] Podobne obserwacje pojawiły się w innych badaniach, które wskazywały na związek pomiędzy zwiększonym spożyciem owoców i warzyw bogatych w antyoksydanty, takie jak witamina A, witamina C oraz β -karoten, a niższym ryzykiem występowania jaskry. [38][39] Te obserwacje sugerują, że określone składniki odżywcze mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie POAG.

9.1.2 Mikro i makroelementy

Zn i Żelazo Fe (Ferrum)

Zn jest istotnym mikroelementem o właściwościach antyoksydacyjnych, uczestniczącym w eliminacji rodników ponadtlenkowych.[40] W nabłonku barwnikowym siatkówki Zn reaguje z tauryną i witaminą A, wpływając na modyfikację błony plazmatycznej fotoreceptorów, regulację reakcji światło-rodopsyna oraz modulację transmisji synaptycznej. Ze względu na podwyższone stężenie Zn w surowicy pacjentów w POAG i PEG sugeruje się, że Zn może odgrywać rolę w patogenezie jaskry. Jednak badania wykazały, że zarówno podwyższone, jak i obniżone stężenie pierwiastków w surowicy takich jak miedź i Zn, może wpływać na częstość występowania oraz postęp jaskry.[41][42]

W badaniu przeprowadzonym przez Hohbergera i in.[43] wykazano, że pacjenci z POAG oraz PEG mieli istotnie wyższe stężenie Zn w cieczy wodnistej oka w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo, stężenie Fe było znacząco obniżone u pacjentów z PEG. Autorzy sugerują, że odchylenia w stężeniach tych pierwiastków potwierdzają hipotezę, iż biorą one udział w patogenezie POAG.

Fe jest niezbędnym pierwiastkiem występującym w grupach protetycznych wielu kluczowych metaloprotein, takich jak hemoglobina, mioglobina, oraz w centrach aktywnych licznych enzymów, w tym katalaz, peroksydaz i cytochromów. Ferrytyna, pełniąca funkcję wewnątrzkomórkowego magazynu Fe [44], jest markerem OS związanego z żelazem. W badaniu przeprowadzonym przez Gye i in. stwierdzono, że w populacji Korei Południowej wysokie stężenie ferrytyny w surowicy było związane z większym ryzykiem jaskry u mężczyzn.[45]

Magnez Mg (Magnesium)

Mg jest ważnym pierwiastkiem, odgrywającym kluczową rolę w utrzymaniu strukturalnej i funkcjonalnej integralności tkanek oka. [46] W jaskrze zaobserwowano obniżenie przepływu krwi w naczyniach siatkówki, nerwie wzrokowym, tęczówce i naczyniówce. Mg, dzięki swoim właściwościom rozszerzającym naczynia, wspomaga regulację przepływu krwi w oku, co prowadzi do obniżenia poziomu cytokin i produkcji wolnych rodników, co w efekcie zmniejsza OS.[47]

Ponadto, Mg może chronić RGCs przed uszkodzeniami oksydacyjnymi, wpływając na kanały wapniowe, syntezę glutationu, peroksydację lipidów oraz regulację kluczowych reakcji enzymatycznych. Poprawa przepływu krwi w oku oraz ochrona przed utratą RGCs sugerują, że Mg wydaje się być obiecującym kandydatem w leczeniu wspomagającym jaskry.[7]

Se

Se jest pierwiastkiem śladowym, będącym składnikiem kluczowych przeciwutleniaczy. Jego unikalne właściwości redoks są wykorzystywane przez enzymy antyoksydacyjne, takie jak peroksydazy glutationowe, reduktazy tioredoksyny oraz dejodynazy jodotyroninowe. Peroksydazy glutationowe odgrywają szczególnie ważną rolę w utrzymaniu integralności błon komórkowych, co warunkuje redukcję metabolitów ROS.[48]

Stwierdzono, że zarówno nadmierna suplementacja Se, jak i wysokie stężenie Se w osoczu mogą zwiększać ryzyko rozwoju jaskry.[49] Dodatkowo, badania wykazały, że stężenie Se w cieczy wodnistej u pacjentów z POAG oraz PEG było wyższe niż u osób zdrowych.[50]

9.1.3 Tlenek azotu

Ponadto, sugeruje się, iż dieta bogata w zielone warzywa liściaste, zawierające związki azotowe, w tym tlenek azotu (NO), jest związana z niższym ryzykiem rozwoju POAG, szczególnie wczesnego stadium choroby z paracentralnymi ubytkami w polu widzenia. NO, poprzez swoje właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, poprawia naczyniowy przepływ krwi, co z kolei może wywierać potencjalne działanie neuroprotektoryjne.[51]

9.1.4 Kwas moczowy

W badaniu przeprowadzonym przez Li S. i in. odnotowano niższe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi u pacjentów z ciężkim przebiegiem POAG. Kwas moczowy,

którego głównym źródłem w diecie jest mięso, pełni rolę naturalnego przeciwutleniacza oraz neutralizatora wolnych rodników. Jego niedobór może zatem prowadzić do zmniejszenia ochrony przed wolnymi rodnikami, co w konsekwencji sprzyja zwiększeniu OS.[52]

9.1.5 Koenzym Q10

Wykazano, że terapia farmakologiczna aktywną formą koenzymu CoQ10 (ubichinol) prowadzi do zmniejszenia liczby apoptoz komórkowych, co bezpośrednio wpływa na zwiększenie przeżywalności RGCs. Koenzym Q10 jest silnym przeciwutleniaczem, który odgrywa kluczową rolę w transporcie elektronów w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym, produkcji adenylozotrifosforanu (ATP) oraz hamowaniu ROS. Jego korzystne działanie zostało również udokumentowane w przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak dziedziczny zanik nerwu wzrokowego Lebera, choroba Parkinsona oraz choroba Huntingtona.[53][54]

9.2 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg PEG

9.2.1 Mikro i makroelementy

Mn, Mo oraz Rtęć (Hg)

U pacjentów z zespołem pseudoeksfoliacji (PEX-pseudoexfoliation syndrom) stwierdzono istotnie podwyższone stężenia manganu (Mn), molibdenu (Mo) i rtęci (Hg). W szczególności Mn i Hg zostały zidentyfikowane jako najsilniejsze determinanty PEX, podczas gdy Mo okazał się najważniejszym czynnikiem związanym z PEG. Dokładna rola tych pierwiastków w patogenezie jaskry nie została jeszcze w pełni wyjaśniona.[55]

Mn jest aktywatorem i składnikiem wielu enzymów, w tym dysmutazy ponadtlenkowej manganu (MnSOD). Poprzez swoją aktywność redoks prowadzi do powstawania wolnych rodników, co z kolei warunkuje OS.[56] Zasugerowano, że neurotoksyczność Mn może być spowodowana indukcją czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz aktywacją syntazy NO za pośrednictwem ROS. Istnieją znaczące dowody wskazujące na kluczową rolę OS w patogenezie zarówno PEX, jak i PEG.[57]

Mo jest kofaktorem trzech enzymów, mianowicie oksydazy siarczynowej, oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej. Oksydaza ksantynowa, enzym kluczowy w katabolizmie puryn, generuje produkcję ROS co prowadzi do OS.[58] W badaniu przeprowadzonym przez Khosłę i in, oceniającym wpływ różnych pierwiastków na siatkówkę królika, stwierdzono, że Mo wykazuje najwyższą toksyczność spośród analizowanych pierwiastków.[59] Ceylan O.M. i in. stwierdzili wyraźnie podwyższone stężenie Mo oraz obniżone stężenie Ca we krwi pacjentów z PEX w porównaniu z grupą kontrolną. Te wyniki sugerują, że Mo może odgrywać potencjalną rolę w patogenezie PEX i/lub PEG. Jednak, aby dokładniej zrozumieć rolę Mo w tych zaburzeniach, konieczne są dalsze, bardziej szczegółowe badania.[55]

Hg jest metalem ciężkim występującym w różnych formach, z których każda może wykazywać toksyczne działanie. W badaniach przeprowadzonych przez Ceylana O.M. i in. stwierdzono, że stężenie Hg we krwi były znacznie podwyższone u pacjentów z PEX w porównaniu z grupą kontrolną. Zasugerowano, że Hg, nawet w stężeniach poniżej toksycznego poziomu, może odgrywać rolę w procesach powstawania materiału pseudoeksfoliacyjnego, prawdopodobnie poprzez redukcję poziomu przeciwutleniaczy.[55]

Cu i Zn

Cu jest pierwiastkiem o właściwościach antyoksydacyjnych, odgrywającym kluczową rolę w wielu istotnych procesach, takich jak detoksykacja ROS, metabolizm energetyczny, wchłanianie Fe oraz sygnalizacja komórkowa. Biologiczna rola Cu jest ściśle związana z jej udziałem w strukturach i funkcjonowaniu różnych enzymów, w tym Cu/Zn dysmutazy ponadtlenkowej, β -dopaminy hydroksylazy, cytochromu c, tyrozynazy, ceruloplazminy, hefestyny i lizyloksydazy. Cu/Zn dysmutaza ponadtlenkowa wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne, skutecznie neutralizując rodniki ponadtlenkowe, co jest kluczowe dla kontrolowania sygnalizacji apoptotycznej oraz łagodzenia OS.[7][60]

Yildirim i in.[61] badali rolę Cu w rozwoju PEX poprzez ocenę stężenia Zn i Cu w soczewkach usuniętych od pacjentów z zaćmą. Wyniki ich badań wykazały, że stężenie Zn w soczewkach pacjentów z PEX było istotnie niższe niż u pacjentów bez PEX, podczas gdy średnie stężenie Cu nie różniło się znacząco między grupami. Te wyniki sugerują, że OS odgrywa istotną rolę w rozwoju PEX u pacjentów z zaćmą.

Z kolei Akyol i in.[62] przeprowadzili badania stężeń Zn i Cu w surowicy oraz cieczy wodnistej u pacjentów z jaskrą i zaćmą. Stężenia tych pierwiastków w surowicy mieściły się w granicach normy, jednak najwyższe średnie stężenie Cu w cieczy wodnistej stwierdzono u pacjentów z jaskrą. Co więcej, zaobserwowano istotną ujemną korelację stężeń Zn i Cu w cieczy wodnistej u tych pacjentów. Wyniki tych badań sugerują, że podwyższone stężenie Cu i obniżone stężenie Zn mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie jaskry.

Wapń Ca (Calcium)

Ca odgrywa kluczową rolę w wewnątrzkomórkowym szlaku sygnalizacji, szczególnie w układzie nerwowym.[63] Badania sugerują, że proces neurodegeneracji w jaskrze może być związany z mechanizmami zależnymi od jonów wapnia (Ca^{2+}).[64] Zaburzenie homeostazy wapniowej może zwiększać podatność neuronów na OS. Blokery kanałów wapniowych (CCB -calcium channel blockers), takie jak browinkamina czy nilwadypina, mogą opóźniać związane z wiekiem zaburzenia gospodarki wapniowej, co w konsekwencji może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania POAG. Ponadto stwierdzono, że CCB hamują ostre zwyrodnienie aksonów i wspomagają regenerację nerwu wzrokowego po jego uszkodzeniu.[7] Badania przeprowadzone przez Ganekal i in. wykazały, że miejscowe stosowanie werapamilu i diltiazemu znacząco obniżało IOP w przypadku jaskry wywołanej sterydami u królików.[65]

9.2.2 Homocysteina

Badania wykazały, że homocysteina może sprzyjać odkładaniu się materiału pseudoeksfoliacyjnego, co wiąże się z wyższym ryzykiem PEG.[66] Niedobór witamin B6, B12 oraz kwasu foliowego, w połączeniu z nadmiernym spożyciem metioniny, szczególnie z białek zwierzęcych, prowadzi do wzrostu poziomu homocysteiny.[67] Natomiast dieta bogata w kwas foliowy, który obniża poziom homocysteiny, może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia PEG.[68]

9.3 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg NTG

9.3.1 Witaminy

U pacjentów z IOP poniżej 21 mmHg zaobserwowano zmniejszone spożycie produktów bogatych w witaminę B3.[69] Dodatkowo stwierdzono istotnie niższe stężenie retinolu w surowicy u pacjentów z NTG w porównaniu z grupą kontrolną oraz pacjentami z wysokim IOP. Retinol jako dominująca krążąca forma witaminy A we krwi, pełni funkcję przeciwutleniacza, a jego stężenie odzwierciedla poziom witaminy A u danej osoby. Obniżone stężenie retinolu w surowicy u pacjentów z NTG może sugerować potencjalny wpływ retinolu na występowanie i przebieg NTG.[70]

9.3.2 Mikro i makroelementy

Ca

CCB mają działanie wazodylatacyjne na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych oka, co jest głównie zależne od pozakomórkowego przepływu Ca^{2+} . [71] Ich działanie prowadzi do rozkurczu tętnic siatkówkowych oraz długich tylnych tętnic rzęskowych, co skutkuje poprawą krążenia ocznego. Yamamoto i in. przeprowadzili badania nad wpływem nilwadypiny, jednego z CCB, na hemodynamikę naczyń zagałkowych u pacjentów z NTG. Wyniki ich badań wykazały, że doustne podanie nilwadypiny zwiększyło przepływ krwi w dystalnych tętnicach zagałkowych oraz poprawę pola widzenia i percepcji kolorów u tych pacjentów.[72]

9.3.3 Miłorząd japoński

Jak wcześniej wspomniano, patogeneza NTG wiąże się z zaburzeniami niedokrwienno-reperfuzyjnymi nerwu wzrokowego wynikającymi z upośledzenia mikrokrążenia w oku. Istnieją doniesienia o pozytywnym wpływie miłorzębu japońskiego na poprawę krążenia naczyniowego oraz redukcję OS. Miłorząd japoński zawiera liczne związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak flawonoidy, witaminy E i C.[73] W badaniu przeprowadzonym przez Chung i in.[74] wykazano, że ekstrakt z miłorzębu japońskiego znacząco zwiększał prędkość końcoworozkurczową przepływu krwi w tętnicy ocznej, nie wpływając przy tym na ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca ani IOP. Terapia uzupełniająca z zastosowaniem miłorzębu japońskiego może wykazywać korzystny wpływ u pacjentów z NTG oraz w przypadkach odpornej na leczenie jaskry.[75]

9.3.4 Kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 PUFAs (Omega-3 polyunsaturated fatty acids) są niezbędnymi składnikami odżywczymi w diecie występującymi zarówno w formie długołańcuchowych kwasów, takich jak kwas dekozaheksaenowy (DHA) i eikozapentaenowy (EPA), jak i krótkołańcuchowego kwasu α -linolenowego (ALA).[76] Badania sugerują, iż zwiększone dzienne spożycie DHA i EPA u pacjentów z jaskrą wiąże się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia GON.[77]

Oprócz wpływu różnych składników odżywczych na występowanie NTG, stan odżywienia organizmu wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka tej choroby. Stwierdzono związek pomiędzy niskim wskaźnikiem masy ciała ($<18,5$ kg/m²) u kobiet a wyższą częstością występowania NTG w tej grupie.[78]

9.4 Wpływ składników diety na występowanie i przebieg ACG

9.4.1 Mikro i makroelementy

Potas

Jony potasu (K^+) odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu impulsów nerwowych przez neurony. Badania wskazują na istotną rolę tego pierwiastka w patogenezie jaskry, we współdziałaniu z innymi jonami, takimi jak Na^+ , Mg^{2+} i Ca^{2+} , oraz ich transportem przez błony komórkowe i mitochondrialne.[7]

Przeprowadzone badania kohortowe wykazały, że pacjenci z PACG mieli wyższe stężenie K^+ we krwi w porównaniu z osobami zdrowymi.[79] Prawidłowe stężenie K^+ we krwi i płynie pozakomórkowym jest niezbędne do właściwego funkcjonowania komórek. W siateczce beleczkowania występują ATP-zależne kanały potasowe (KATP), których aktywacja może zwiększyć odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkowania.[80] Badania wykazały, że nowe leki otwierające kanały KATP skutecznie obniżają IOP w modelach zwierzęcych oraz u naczelnych innych niż człowiek. Przykładem takiego leku jest kromakalim, który działa hipotensyjnie poprzez aktywację kanałów KATP zawierających Kir6.2.[81]

9.4.2 Dialdehyd malonowy i kwas moczowy

W badaniu przeprowadzonym przez Li i in. stwierdzono obniżony całkowity status antyoksydacyjny (TAS-total antioxidant status) oraz dysmutazy ponadtlenkowej, przy jednoczesnym podwyższonym poziomie związków utleniających, takich jak malondialdehyd, u pacjentów z zaawansowaną ACG i znaczną utratą pola widzenia.[82] Wskazuje to, że te zmiany mogą stanowić istotny czynnik prognostyczny w przebiegu ACG. Ponadto, u pacjentów z ACG stężenie kwasu moczowego w surowicy było niższe niż w grupie kontrolnej, co korelowało z cięższym przebiegiem choroby.[83]

10. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

10.1 Cel pracy

Współczesne podejście do diagnostyki i leczenia jaskry uległo istotnej transformacji, głównie dzięki postępowi technologicznemu i nowym technikom obrazowania. Kluczową rolę odegrało badanie OCT, które zrewolucjonizowało metody rozpoznawania oraz terapii pacjentów z jaskrą, jednocześnie stając się jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się technik diagnostycznych. Technologia i nowe algorytmy OCT są systematycznie udoskonalane i regularnie wprowadzane. Umożliwia to wczesne rozpoznanie jaskry oraz szybsze wdrożenie leczenia, co znacząco poprawia efektywność leczenia i rokowania pacjentów.

Leczenie jaskry opiera się głównie na farmakoterapii, jednak w bardziej zaawansowanych stadiach choroby często wymagane jest leczenie operacyjne. Mimo stosowania zaawansowanych metod terapeutycznych, u części pacjentów nadal obserwuje się progresję neuropatii nerwu wzrokowego. W związku z tym uznano za zasadne przeprowadzenie oceny stężenia wybranych pierwiastków w surowicy krwi oraz analizy nawyków żywieniowych, w

celu zidentyfikowania dodatkowych strategii wspomagających leczenie, takich jak potencjalne terapie żywieniowe w jaskrze.

Szczegółowe cele projektu obejmowały:

1. Ocenę stężenia w surowicy krwi wybranych pierwiastków takich jak Se, Zn, Cu i stosunku Cu/Zn oraz TAS u pacjentów jaskrą.
2. Skorelowanie uzyskanych wyników badań biochemicznych z wybranymi parametrami okulistycznymi.
3. Ocenę stężenia Se, Zn, Cu i stosunku molowego Cu/Zn oraz TAS w różnych typach jaskry.
4. Ocenę wpływu palenia papierosów na stężenie wybranych pierwiastków oraz TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą.
5. Identyfikację specyficznych kategorii produktów spożywczych oraz ich wpływu na stężenie w surowicy krwi określonych pierwiastków i TAS u pacjentów z jaskrą.

Według naszej wiedzy, jest to pierwsze badanie oceniające stężenie pierwiastków śladowych i TAS w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą w populacji polskiej. Ponieważ współcześnie metody terapeutyczne jaskry wydają się niewystarczające, istotne wydało się nam podjęcie badań, które mogą być w przyszłości wykorzystane do opracowania strategii żywieniowych u pacjentów z jaskrą.

11. Materiał i metodyka badań

11.1 Projekt badania

Było to jednośrodkowe prospektywne badanie kliniczne, przeprowadzone w ramach współpracy pomiędzy Zakładem Bromatologii – Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku a Kliniką Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2022-2023r. W Klinice Okulistyki zostały zebrane ankiety żywieniowe i pobierana została krew żylna, która następnie została poddana analizom laboratoryjnym w Zakładzie Bromatologii.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (APK.002.174.2022) i zostało przeprowadzone zgodnie z Wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej oraz Deklaracją Helsińską. Każdy uczestnik badania otrzymał szczegółowe informacje dotyczące celu przeprowadzanego badania i podpisał formularz świadomej zgody na udział w tym projekcie.

11.2 Grupa badana i porównawcza

Grupę badaną stanowiło 104 pacjentów (70 kobiet i 34 mężczyzn) z rozpoznaniem jaskry, zakwalifikowanych do planowej operacji przeciwjaskrowej w Klinice Okulistyki USK w Białymstoku. Grupę porównawczą stanowiło 65 zdrowych osób, zgłaszających się na rutynowe badanie okulistyczne do Kliniki Okulistyki USK w Białymstoku.

11.2.1 Kryteria włączenia

- osoby pełnoletnie (grupa badana i porównawcza);
- rozpoznanie jaskry zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego (grupa badana).

11.2.2 Kryteria wykluczające (grupa badana i grupa porównawcza)

1. Pacjenci obciążeni poważnymi chorobami układowymi, takimi jak:

- choroby wątroby i jelit;
- niedoczynność tarczycy;
- hipowitaminoza;
- zaburzenia psychiczne;
- choroby autoimmunologiczne;
- nowotwory;
- zespół uzależnienia od alkoholu.

2. Pacjenci przyjmujący suplementy witaminowe oraz leki, które mogą potencjalnie wpływać na stężenie pierwiastków śladowych we krwi.

11.3 Schemat badania

11.3.1 Kwalifikacja do zabiegu

W trakcie wizyty kwalifikacyjnej wszyscy pacjenci zostali poddani szczegółowym badaniom okulistycznym.

Badanie obejmowało:

- ocenę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali (CDVA, corrected distance visual acuity);
- pomiar IOP tonometrem aplanacyjnym Goldmanna lub przenośnym urządzeniem Tonopen (w przypadku pacjentów z niepełnosprawnościami);
- badanie w lampie szczelinowej przedniego odcinka oka;
- ocenę tarczy nerwu wzrokowego i stosunku C/D przy szerokiej źrenicy w badaniu w lampie szczelinowej;
- gonioskopową ocenę kąta tęczęwkowo-rogówkowego;
- ocenę RNFL przy użyciu techniki OCT (Heidelberg Engineering);
- pole widzenia przy użyciu aparatu Humphrey z programem SITA Standard 30-2.

11.4 Material

W celu oznaczenia stężenia pierwiastków oraz TAS od osób uczestniczących w badaniu pobrano krew żylną do próżniowych probówek typu Vacutainer. Do pobrania krwi i wyodrębnienia surowicy zastosowano probówki z żelami rozdzielającymymi.

11.4.1 Procedura przygotowania prób

Przed rozpoczęciem procedur analitycznych, drobny sprzęt laboratoryjny, taki jak probówki, naczynka scyntylacyjne oraz końcówki do pipet, został starannie przepłukany w celu eliminacji wszelkich pozostałości mineralnych. W tym celu jednorazowe materiały umieszczono w 5% roztworze spektralnie czystego kwasu azotowego (V) na 24 godziny, po czym trzykrotnie płukano je wodą destylowaną, a następnie sześciokrotnie wodą ultraczystą. Po zakończeniu

płukania sprzęt osuszono w suszarce laboratoryjnej. Pobrana od uczestników badania krew żylna została odwirowana przez 10 minut przy prędkości 2500 obrotów na minutę, a następnie surowicę przelano do odpowiednich probówek. Do oznaczenia stężenia Zn i Cu, surowica została odbiałczona przy użyciu 1 mol/l kwasu azotowego (V) z dodatkiem 1% Tritonu X-100. Próbki zostały wymieszane i poddane wirowaniu w mikrowirówce przez 10 minut przy 2000 obrotach na minutę, a następnie zdekantowane. Stężenie Zn oznaczono w uzyskanym nadsączu (po czterokrotnym rozcieńczeniu), natomiast próbki Cu rozcieńczono dziesięciokrotnie 0,1 mol/l HNO₃. W przypadku oznaczenia stężenia Se, surowicę rozcieńczono w stosunku 1:1 z 0,2% roztworem Tritonu X-100.

11.4.2 Oznaczanie TAS

TAS oznaczono spektrofotometrycznie przy użyciu gotowych zestawów testowych firmy Randox Laboratories Ltd. Oznaczenie TAS polegało na inkubowaniu ABTS (2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulphonate) w obecności peroksydazy (metmioglobina) i ditlenkudiwodoru, które prowadzi do uzyskania kationorodnika ABTS⁺. Rodnik ten posiada względnie stabilne niebiesko-zielone zabarwienie, które mierzy się przy długości fali $\lambda = 600$ nm. Substancje o właściwościach antyoksydacyjnych obecne w badanych próbach redukowały intensywność powstawania zabarwienia, przy czym stopień tej redukcji był proporcjonalny do ich stężenia.

11.4.3 Oznaczanie stężenia Se, Zn oraz Cu

Stężenie Zn oznaczono metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ASA) z atomizacją w płomieniu acetylenowo-powietrznym, a stężenie Se oraz Cu z atomizacją elektrotermiczną w kuwecie grafitowej na aparacie Z-2000 Hitachi z korekcją tła Zeemana.

Oznaczenia wykonano przy użyciu zoptymalizowanych programów analitycznych:

- stężenie Se oznaczono przy długości fali - 196,0 nm, prąd lampy 14,5 mA, zastosowano modyfikator palladowo – magnezowy o stężeniu Pd 1500 mg/l Mg 900 mg/l; program temperaturowy obejmował: suszenie 70/100°C, spopielenie 600/600°C i 1200/1200°C, atomizację 2700/2700°C, czyszczenie kuwety 2800/2800°C;
- stężenie Zn oznaczono przy długości fali - 213,9 nm, prąd lampy 6,5 mA;
- stężenie Cu oznaczono przy długości fali - 324,8 nm, prąd lampy 7,5 mA, program temperaturowy obejmował: suszenie 80/140°C, spopielenie 600/600°C, atomizację 2400/2400°C, czyszczenie kuwety 2500/2500°C;

11.4.4 Ocena nawyków żywieniowych

Częstość spożycia określonych produktów analizowano za pomocą kwestionariusza opracowanego według zaleceń Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka Polskiej Akademii Nauk. Kwestionariusz obejmował częstość spożywania produktów spożywczych z poszczególnych grup takich jak: pieczywo białe (chleb i bułki), pieczywo razowe, pieczywo słodkie (ciasta, ciasteczka, czekolada), produkty mączne, kasza, ryż i płatki, mleko i napoje mleczne, sery białe, sery żółte i topione, mięso, drób, podroby, kiełbasy, wędliny luksusowe, wyroby wędliniarskie, boczek, smalec i słonina, konserwy mięsne, konserwy rybne, ryby świeże, jaja, masło,

margaryny, oleje, ziemniaki, warzywa gotowane, warzywa surowe, owoce, cukier do napojów, dżemy, miód, napoje słodkie, produkty z nasion roślin strączkowych, piwo, wino, wódka, kawa, herbata. Za częste spożycie uznano przyjmowanie danego produktu 2-3 razy w tygodniu lub więcej, natomiast za rzadkie – raz w tygodniu lub mniej. Wyjątek stanowiły ryby, konserwy rybne oraz miód, gdzie spożycie 1 raz w tygodniu lub częściej uznano za częste. Z analizy wykluczono napoje alkoholowe, takie jak wino i wódka, ponieważ żadna z osób badanych nie deklarowała ich częstego spożycia.

11.5 Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania (wersja 13.0; TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Normalność rozkładu danych oceniono za pomocą testów Kołmogorowa-Smirnowa oraz Shapiro-Wilka. Różnice między niezależnymi grupami oceniano za pomocą testu U Manna-Whitneya lub testu ANOVA Kruskala-Wallisa, w zależności od liczby porównywanych grup. Porównania między grupami przeprowadzono przy użyciu testu chi-kwadrat Pearsona oraz dokładnego testu Fishera. Zależności między zmiennymi określono za pomocą testu rang Spearmana. Wielokrotna analiza regresji krokowej została zastosowana w celu oceny wpływu nawyków żywieniowych na poziomy Se, Cu, Zn oraz TAS u uczestników badania. Za istotny statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$.

12. Wyniki

Ocena stężenia Se, Cu, Zn, stosunku molowego Cu/Zn oraz TAS w surowicy krwi w grupie badanej i kontrolnej

U pacjentów z jaskrą zaobserwowano istotne różnice w poziomach Se, Zn i stosunku Cu/Zn w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio $p < 0.001$, $p < 0.001$ i $p = 0.008$). Stężenie Se i Zn w surowicy było istotnie niższe u pacjentów z jaskrą ($68.40 \pm 16.44 \mu\text{g/l}$; $0.76 \pm 0.12 \text{ mg/l}$) niż u osób zdrowych ($86.02 \pm 50.04 \mu\text{g/l}$; $0.85 \pm 0.16 \text{ mg/l}$). Ponadto zaobserwowano wyższy stosunek Cu/Zn w surowicy krwi pacjentów z jaskrą. Stężenie Cu oraz TAS nie różniły się istotnie między grupami (**Tabela 1**) jednakże zaobserwowaliśmy ujemną korelację ($r = -0.396$, $p < 0.05$) pomiędzy tymi parametrami.

Tabela 1. Stężenie Se, Zn, Cu oraz stosunek molowy Cu/Zn i TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą i w grupie kontrolnej.

Zmienna	Grupa pacjentów z jaskrą		Grupa kontrolna		p
	Średnia \pm SD	Mediana (Q ₁ – Q ₃)	Średnia \pm SD	Mediana (Q ₁ – Q ₃)	
Se, mg/L	68.40 ± 16.44	66.57 (57.90; 77.23)	86.02 ± 50.04	75.48 (69.07; 86.87)	< 0.001*
Zn, mg/L	0.76 ± 0.12	0.76 (0.68; 0.82)	0.85 ± 0.16	0.82 (0.75; 0.94)	< 0.001*
Cu, mg/L	1.10 ± 0.34	1.09 (0.89; 1.29)	1.08 ± 0.37	0.99 (0.85; 1.24)	0.261
Cu/Zn, stosunek molowy	1.52 ± 0.52	1.47 (1.15; 1.82)	1.35 ± 0.57	1.29 (0.98; 1.45)	0.008*
TAS, mmol/L	1.51 ± 0.28	1.55 (1.41; 1.65)	1.50 ± 0.58	1.50 (1.07; 1.77)	0.408

SD – odchylenie standardowe, Q₁– dolny kwartył, Q₃– górny kwartył, p-poziom istotności, * - różnice istotne statystycznie

Korelacja stężenia pierwiastków z wybranymi parametrami okulistycznymi u pacjentów z jaskrą

Wykazano istotną dodatnią korelację stężenia Se w surowicy krwi a CDVA oraz między stężeniem Cu w surowicy a CDVA (odpowiednio $p < 0.005$ i $p < 0.05$). Zaobserwowaliśmy również istotną dodatnią korelację ($r = 0.244$, $p < 0.05$) między grubością pRNFL a BMI i ujemną korelację ($r = -0.289$, $p < 0.05$) między stężeniem Se w surowicy a wiekiem pacjentów płci męskiej z jaskrą.

Ocena stężenia Se, Cu, Zn, stosunku molowego Cu/Zn oraz TAS w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą w zależności od statusu palenia tytoniu.

Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie Se w surowicy u palących pacjentów z jaskrą ($62.48 \pm 18.14 \mu\text{g/l}$) w porównaniu do pacjentów niepalących z jaskrą ($71.93 \pm 16.07 \mu\text{g/l}$). Nie wykazano różnic w stężeniach innych mikroelementów w surowicy krwi między tymi grupami.

Ocena stężenia Se, Cu, Zn, stosunku molowego Cu/Zn oraz TAS w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą w zależności od płci.

W surowicy pacjentów z jaskrą zaobserwowano obniżone stężenia Se i Zn zarówno u mężczyzn (Se: $67.7 \pm 17.14 \mu\text{g/l}$; Zn: $0.76 \pm 0.11 \text{ mg/l}$), jak i u kobiet (Se: $68.73 \pm 16.21 \mu\text{g/l}$; Zn: $0.76 \pm 0.13 \text{ mg/l}$) w porównaniu do zdrowych mężczyzn (Se: $78.64 \pm 15.13 \mu\text{g/l}$; Zn: $0.82 \pm 0.21 \text{ mg/l}$) oraz zdrowych kobiet (Se: $88.23 \pm 56.43 \mu\text{g/l}$; Zn: $0.71 \pm 0.14 \text{ mg/l}$ dla Zn). Dodatkowo, stężenie Cu w surowicy krwi było obniżone zarówno u mężczyzn ($1.07 \pm 0.31 \text{ mg/l}$), jak i kobiet ($1.10 \pm 0.35 \text{ mg/l}$) z jaskrą w porównaniu do grupy kontrolnej (mężczyźni: $1.14 \pm 0.42 \text{ mg/l}$; kobiety: $1.06 \pm 0.36 \text{ mg/l}$).

Ocena stężenia Se, Cu, Zn, stosunku molowego Cu/Zn oraz TAS w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą w zależności od typu jaskry.

U pacjentów z różnymi typami jaskry nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stężeniach pierwiastków oraz TAS w surowicy krwi.

Stężenie Se, Cu, Zn oraz TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą a nawyki żywieniowe

Przeprowadzono ocenę wpływu częstości spożycia wybranych produktów spożywczych na stężenie analizowanych pierwiastków antyoksydacyjnych i TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą wykorzystując metodę regresji wielorakiej, krokowej postępującej.

Se

Przeprowadzona analiza wykazała, że 15 produktów spożywczych w 50% decydowało o stężeniu Se w surowicy pacjentów z grupy badanej. Na zwiększenie stężenia Se istotnie dodatnio wpływało częste spożycie ryb, mięsa, kawy, mleka i jaj, a częste spożycie piwa, bekonu, smalcu, białego chleba i ziemniaków, istotnie zmniejszało stężenie tego pierwiastka w surowicy krwi (**Tabela 2**).

Tabela 2. Analiza regresji wielorakiej krokowej postępującej, wpływu częstości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych na stężenie Se w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą

Lp.	Niezależna zmienna	Współczynnik β (SE)	Poziom istotności (P)	Współczynnik R^2 skorygowany
1.	Ryby świeże	0.438 (0.090)	0.0001*	0,5
2.	Mięso	0.354 (0.107)	0.002*	
3.	Kawa	0.236 (0.087)	0.009*	
4.	Mleko	0.206 (0.087)	0.021*	
5.	Jajka	0.197 (0.086)	0.026*	
6.	Masło	0.163 (0.096)	0.095	
7.	Piwo	-0.291 (0.097)	0.004*	
8.	Bekon, smalec	-0.285 (0.110)	0.012*	
9.	Białe pieczywo	-0.219 (0.093)	0.023*	
10.	Ziemniaki	-0.232 (0.103)	0.028*	
11.	Ser żółty	-0.149 (0.093)	0.117	
12.	Pieczywo słodkie	-0.162 (0.103)	0.122	
13.	Herbata	-0.123 (0.092)	0.188	
14.	Produkty strączkowe	-0.112 (0.088)	0.208	
15.	Oleje	-0.110 (0.091)	0.230	

SE - błąd standardowy (ang. Standard Error)

Zn

Piętnaście grup produktów spożywczych wykazało 42% związek zależności pomiędzy częstością ich spożywania a stężeniem Zn w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą. Istotnie dodatni wpływ na stężenie Zn wykazano u osób spożywających szynkę, podroby oraz ziemniaki, natomiast spożywanie oleju roślinnego oraz surowych warzyw wpływało na obniżenie tego pierwiastka w surowicy krwi (**Tabela 3**).

Tabela 3. Analiza regresji wielorakiej krokowej postępującej, wpływu częstości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych na stężenie Zn w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą

Lp.	Niezależna zmienna	Współczynnik β (SE)	Poziom istotności (P)	Współczynnik R^2 skorygowany
1.	Szynka	0.326 (0.093)	0.0001*	0,42
2.	Podroby	0.234 (0.092)	0.014*	
3.	Ziemniaki	0.224 (0.103)	0.034*	
4.	Drób	0.185 (0.096)	0.057	
5.	Kawa	0.153 (0.097)	0.120	
6.	Mięso	0.144 (0.104)	0.174	
7.	Oleje	-0.356 (0.094)	0.0003*	
8.	Warzywa surowe	-0.218 (0.092)	0.021*	
9.	Ser biały	-0.187 (0.094)	0.050	
10.	Piwo	-0.183 (0.101)	0.075	
11.	Konserwy mięsne	-0.159 (0.099)	0.115	
12.	Margaryna	-0.135 (0.091)	0.143	
13.	Ryby świeże	-0.127 (0.104)	0.225	
14.	Napoje słodkie	-0.104 (0.094)	0.272	
15.	Wyroby wędliniarskie	-0.098 (0.095)	0.306	

SE - błąd standardowy (ang. Standard Error)

Cu

Analiza regresji wielorakiej wykazała, że częstość spożycia 15 produktów żywnościowych wpływała w 38% na stężenie Cu we krwi pacjentów z jaskrą. Zaobserwowano, że spożywanie bekonu, smalcu, ziemniaków, kasz i ryżu istotnie obniżało stężenie Cu w surowicy krwi, natomiast spożywanie owoców i chleba pełnoziarnistego istotnie zwiększało stężenie tego pierwiastka (**Tabela 4**).

Tabela 4. Analiza regresji wielorakiej krokowej postępującej, wpływu częstości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych na stężenie Cu w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą

Lp.	Niezależna zmienna	Współczynnik (SE)	β	Poziom istotności (P)	Współczynnik R^2 skorygowany
1.	Chleb pełnoziarnisty	0.289 (0.105)		0.008*	0,38
2.	Owoce	0.220 (0.098)		0.028*	
3.	Kawa	0.186 (0.104)		0.078	
4.	Jajka	0.170 (0.094)		0.078	
5.	Cukier	0.164 (0.106)		0.128	
6.	Konserwy rybne	0.161 (0.110)		0.130	
7.	Produkty strączkowe	0.140 (0.100)		0.168	
8.	Wyroby wędliniarskie	0.117 (0.101)		0.251	
9.	Bekon, smalec	-0.348 (0.111)		0.003*	
10.	Ziemniaki	-0.337 (0.120)		0.006*	
11.	Kasza, ryż	-0.240 (0.112)		0.038*	
12.	Oleje	-0.180 (0.102)		0.850	
13.	Warzywa surowe	-0.140 (0.100)		0.165	
14.	Ser żółty	-0.140 (0.102)		0.177	
15.	Miód	-0.123 (0.101)		0.22	

SE - błąd standardowy (ang. Standard Error)

TAS

Przedstawione w tabeli 4 produkty spożywcze w 13% wpływały na TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą. Wykazano że częste spożywanie margaryny istotnie obniżało TAS w surowicy krwi w grupie badanej (**Tabela 5**).

Tabela 5. Analiza regresji wielorakiej krokowej postępującej, wpływu częstości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych na TAS w surowicy krwi u pacjentów z jaskrą

Lp.	Niezależna zmienna	Współczynnik (SE)	β	Poziom istotności (P)	Współczynnik R ² skorygowany
1.	Ziemniaki	0.227 (0.118)		0.060	
2.	Ser żółty	0.186 (0.113)		0.104	
3.	Podroby	0.172 (0.109)		0.120	
4.	Produkty strączkowe	0.166 (0.108)		0.130	
5.	Wyroby wędliniarskie	0.157 (0.114)		0.173	
6.	Oleje	0.062 (0.120)		0.604	
7.	Margaryna	-0.318 (0.122)		0.012*	0,13
8.	Ryby świeże	-0.208 (0.116)		0.078	
9.	Masło	-0.173 (0.123)		0.164	
10.	Miód	-0.144 (0.114)		0.210	
11.	Konserwy mięsne	-0.143 (0.114)		0.213	
12.	Herbata	-0.120 (0.114)		0.294	

SE - błąd standardowy (ang. Standard Error)

13. Wnioski

1. U pacjentów z jaskrą stwierdzono istotnie niższe stężenie Se i Zn w surowicy krwi. Dodatkowo, zaobserwowano podwyższony molowy stosunek Cu/Zn w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu Cu w surowicy krwi w obu badanych grupach.
3. Nie wykazano na poziomie istotności statystycznej różnic TAS w surowicy krwi pacjentów z jaskrą oraz w grupie kontrolnej.
4. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach pierwiastków ani TAS w surowicy u pacjentów z różnymi typami jaskry.
5. Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie Se w surowicy krwi palących pacjentów z jaskrą w porównaniu do pacjentów niepalących z jaskrą.
6. W oparciu o badania ankietowe stwierdzono, iż u pacjentów z jaskrą spożywanie określonych produktów spożywczych ma wpływ na stężenie mikroelementów oraz TAS surowicy krwi.
7. Wprowadzenie odpowiednich modyfikacji strategii żywieniowych uwzględniającej uzupełnienie niedoborów wybranych mikroelementów o właściwościach antyoksydacyjnych w diecie może odegrać istotną rolę w profilaktyce jaskry u osób z grupy wysokiego ryzyka, a także we wspomaganiu leczenia pacjentów we wczesnych stadiach choroby.

14. Publikacje składające się na rozprawę doktorską

14.1 Publikacja I



REVIEW

REVISED **From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease [version 2; peer review: 2 approved]**

Izabela Zawadzka, Joanna Konopińska

Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Białystok, podlaskie, 15-081, Poland

v2 **First published:** 22 Sep 2023, **12:**1186
<https://doi.org/10.12688/f1000research.139975.1>
Latest published: 19 Feb 2024, **12:**1186
<https://doi.org/10.12688/f1000research.139975.2>

Abstract

Glaucoma comprises a group of disorders of the optic nerve that cause degenerative optic neuropathy, characterised by failure of neuroretinal rim tissue in the optic nerve head, retinal nerve fibre layer, and retinal ganglion cells. Glaucoma imposes a serious epidemiological threat, with an steady increase in the global number of cases. In the current ophthalmological practice, glaucoma is diagnosed via a series of examinations, including routine funduscopic examination, ocular tonometry, gonioscopy, measurement of the visual field, and assessment using the optical coherence tomography (OCT) technique. Nowadays, the OCT technique helps in systematising the diagnostic pathway and is a basic diagnostic tool for detection of early glaucomatous eye changes. It is also vital in assessing progression and monitoring treatment results of patients. The aim of this review was to present the OCT technique as a main tool in diagnosing and monitoring glaucoma.

Keywords

glaucoma, optical coherence tomography, retinal ganglion cells, open-angle glaucoma, optic neuropathy

Open Peer Review

Approval Status

	1	2
version 2 (revision) 19 Feb 2024		 view
version 1 22 Sep 2023	 view	

1. **Karanjit Kooner** , University of Texas at Southwestern Medical Center, Dallas, USA
2. **Marta Grannonico**, University of Virginia, Charlottesville, USA

Any reports and responses or comments on the article can be found at the end of the article.

Corresponding author: Joanna Konopińska (joannakonopinska@o2.pl)

Author roles: **Zawadzka I:** Formal Analysis, Methodology, Resources, Writing – Original Draft Preparation; **Konopińska J:** Conceptualization, Supervision, Validation, Writing – Review & Editing

Competing interests: No competing interests were disclosed.

Grant information: The author(s) declared that no grants were involved in supporting this work.

Copyright: © 2024 Zawadzka I and Konopińska J. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Zawadzka I and Konopińska J. **From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease [version 2; peer review: 2 approved]** F1000Research 2024, 12:1186 <https://doi.org/10.12688/f1000research.139975.2>

First published: 22 Sep 2023, 12:1186 <https://doi.org/10.12688/f1000research.139975.1>

REVISED Amendments from Version 1

Following the reviewer's recommendations, we have added a new figure and a chapter on Angio-OCT in glaucoma and included examples of OCT examinations of the optic nerve head in patients with glaucoma and patients with myopia.

Any further responses from the reviewers can be found at the end of the article

Introduction

Glaucoma is a chronic, multi-factorial, and progressive optic neuropathy characterised by loss of retinal ganglion cells (RGCs) and their axons, which causes characteristic optic disc and retinal nerve fibre layer (RNFL) structural changes. The RGCs transmit impulses received from photoreceptors through their axons to the optic nerve and then to the brain. The axons of RGCs pass through the collagenous structure lamina cribrosa (LA) and is covered with a myelin sheath that continues as the optic nerve. The main site of RGCs damage is LA, whose remodelling occurs as a result of an increased gradient across LA that causes papillary hypoperfusion, leading to impairment of the optic nerve fibres. These changes occur in cases of high intraocular pressure, low perfusion pressure, and/or low cerebrospinal fluid pressure, which leads to loss of RGCs.^{1–3} Although glaucoma has a specific definition, there are cases with a different course like acute angle-closure glaucoma in which manifestation of the disease occurs rapidly, and well-controlled steroid-induced glaucoma that does not lead to the progression of glaucomatous neuropathy.^{4,5} Assessment of structural defects of the optic nerve forms the basic principle for the diagnosis and monitoring of glaucoma. Introduction of new ocular imaging methods, particularly optical coherence tomography (OCT), has enabled the evaluation of optic nerves with the highest quality and objectivity. This enables early detection of glaucoma, which is critical to the treatment, and maintaining vision and good quality of life.³

Glaucoma classification

The group of disorders which forms the glaucoma disease spectrum has a complex aetiology, several risk factors, various manifestations, and several treatment options. Regarding the epidemiology in glaucomatous eye disease, we can distinguish two main types of the disease—the open-angle (OAG) and angle-closure (ACG) types—which may have primary and secondary causes. A sub-type known as normal tension glaucoma (NTG) also exists within the OAG type.^{1,2,6}

Epidemiology

Glaucoma is the leading cause of blindness globally. In 2020, 3.6 million people suffered vision loss due to glaucoma, and 11% of all world blindness in adults over aged 50 years has been thought to be caused by glaucoma. In 2013, the prevalence of glaucoma was 2.93% among the population aged 40–80 years in Europe, and the prevalence of OAG is 2.51% in this age group.⁷

In a recent meta-analysis, Tham *et al.* evaluated the number of patients with OAG and ACG globally and made a forward projection of the expected number of patients with glaucoma by 2040. They concluded that the number of glaucoma cases will grow rapidly, especially in Asian and African populations. The highest prevalence of primary ACG (PACG) is in Asia and that of primary OAG (POAG) is in Africa. This increase among Asian and African populations is possibly related to the increased life expectancy of the people, which will equal the life expectancy of European and North American populations in the near future. Another important factor proposed by the authors was that the African and Asian continents represent approximately more than 60% of the global population. The authors estimated that the number of people (aged 40–80 years) with glaucomatous eye disease in the world will increase from 64.3 million in 2013 to approximately 111.8 million in 2040.^{7–9}

In most countries, the increased incidence of glaucoma is associated with population aging. In addition, the higher identification of people with glaucoma is related with greater availability of diagnostic tests for glaucoma. Therefore, early detection of glaucoma is important to avoid the progression to advanced stages, and faster implementation of treatment to reduce the possibility of irreversible blindness.¹⁰ OCT screening has high specificity and can be beneficial for the detection of glaucomatous eye damage in high risk populations; however, some authors state that this kind of screening may not be cost-effective.¹¹

Risk factors

OAG risk factors can be divided into two groups: ophthalmological and systemic factors. When considering the ophthalmological risk factors in OAG, elevated intraocular pressure (IOP), high myopia, ocular perfusion pressure, central corneal thickness (CCT), and optic disc haemorrhages should be considered.¹² Notably, OAG risk increases at a higher IOP, but approximately half of all patients with OAG have IOP values in the normal range (10–20 mmHg).

In contrast, glaucomatous optic neuropathy might not occur in patients with increased IOP.² In an Ocular Hypertension Treatment Study trial, Kass et al.¹³ found that reduction of elevated IOP (21–32 mmHg) by 22.5% decreased the 5-year risk of developing OAG from 9.5% to 4.4%. The Ocular Hypertension Study proved that thinner CCT is a significant predictor of the development of OAG in patients with ocular hypertension, and that a patient with a CCT of ≥ 555 μm had a 3-fold higher risk of developing glaucoma within five years compared to a patient with a CCT > 588 μm .¹⁴ In addition, men have a higher risk of developing OAG compared to women.¹⁵ Interestingly, an enlarged optic nerve disc in a myopic eye and increased thinning of the LA due to eye movement and increased shear forces in people with elongated axial length globes can also be significant factors that determine an increased risk of future glaucoma.^{1,15}

Moreover, systemic risk factors of OAG include African ethnicity, family history, smoking, age, genetic factors, as well as systemic hypertension (HT), nocturnal decrease in blood pressure, Raynaud syndrome, atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, and severe migraine headaches.¹² The prevalence of POAG in the European population increases with age, from 0.4% at the age of 40–44 years, to 2.7% at the age of 70–74 years, and up to 10.0% for persons over the age of 90 years.⁸ HT is associated with a 16% increase in the risk of OAG, and the severity of glaucoma was found to be higher in patients with HT than that in individuals with normal blood pressure.^{16,17} Conversely, hypotension may also be associated with the risk of glaucomatous optic neuropathy by reducing ocular perfusion pressure.^{18–20} For PACG, ocular risk factors include swallowing of the anterior chamber, globe axial length shortening, increased lens thickness, and the anterior positioning of the lens. The demographic risk factors include increasing age, female sex, and East Asian ethnicity.²¹

Symptoms

ACG and OAG have no subjective symptoms, but in patients with ACG may exhibit a sudden manifestation due to acute primary angle closure that can cause ocular pain, less frequent visual impairment, conjunctival injection, rock-hard globe, and rare nausea and vomiting. It is essential for the ophthalmologist to diagnose patients accurately based on these symptoms and intervene with immediate treatment. Patients with OAG do not exhibit any symptoms for a long time as OAG develops slowly with a low intensity; hence, in most cases, it is unnoticed by the patient until it has reached an advanced or late stage.^{1,22} In addition to the patient's delayed awareness of visual field defects, the defects usually do not correlate in both eyes and leads to compensation due to binocular vision.¹

Glaucoma detection

Glaucoma can be diagnosed using the following tests: fundoscopic examination, ocular tonometry, gonioscopy, measurement of the visual field (VF), and assessment using the OCT technique.^{1,2} The core of glaucoma diagnosis is the assessment of optic nerve changes mainly in fundoscopic examinations, VF tests, and using OCT techniques.

Fundoscopic Examination

The fundoscopic examination in the assessment of the optic nerve head (ONH) is based on the evaluation of the neuroretinal rim (NRR), which is an area between the optic disc margin (DM) and cup edge.²³ The characteristic ONH changes in glaucoma include a focal or diffuse NRR thinning, specifically in the superior or inferior quadrant of the optic disc with an enlargement of the ONH cup to disc ratio > 0.5 .²⁴ The proposal by Jonas et al.,²⁵ the inferior $>$ superior $>$ nasal $>$ temporal (ISNT) rule, states that the thickness of the NRR decreases in the previously mentioned order, and that the NRR in glaucomatous optic discs disturb this relationship. However, several papers also deny the usefulness of ISNT assessment.²⁶

Visual field

An important examination for detecting and monitoring functional impairment of the optic nerve in glaucoma is the assessment of VF using static automated perimetry (SAP). VF abnormalities are associated with loss of RGCs and their axons. The glaucomatous visual field defect can be diagnosed using the Hodapp–Parrish–Anderson criteria,²⁴ which include the following:

- Hemifield test that exceeds the normal limit on at least two fields.
- Typical of a glaucomatous changed eye cluster of three or more depressed non-edge points, with a $P < 5\%$, and one that is depressed at a $P < 1\%$ on two consecutive fields.
- A corrected pattern standard deviation that occurs in less than 5% of normal fields on two consecutive fields.

Glaucoma diagnosis should be performed in the case of dissymmetry of VF between the eyes. The characteristic defects in VF in glaucoma mainly include narrowing of the peripheral VF, temporal island of VF, temporal wedge, Roenne's nasal step, and different types of scotomas (paracentral, ring-shaped, Seidel's, and Bjerrum's).²⁴

VF examination is highly subjective depending on patient compliance and concentration. The quality of the exam is determined by different factors, such as the patient noncompliance and fatigue especially in elderly patients. In addition to artefacts, such as blepharoptosis, lens defects and refractive errors also decrease the quality of the exam.²⁷ The perimetric examination should be performed on the same device and with the same protocol (e.g., 10-2, 24-2, 30-3) at least three times a year in the first year after the diagnosis – this increases the reliability of the results.¹ The result maps out the patients' VF, which can be helpful in assessing the baseline and tracking disease progression. In the case of a ganglion cell loss of less than 40–50%, there are no reliable VF defects in threshold perimetry, thus, the concept of preperimetric glaucoma was proposed as typical glaucomatous eye changes without the presence of VF defects detected by a perimetric examination.²⁴ Nowadays, the availability of a new technology, such as OCT-based fundus imaging, improves the assessment of preperimetric glaucoma progression.²⁸

OCT

The OCT technique is superior because the automated perimetry examination can lack reproducibility and has some degree of non-objectiveness. Moreover, the OCT examination shows evidence of structural changes, including ONH damage and RNFL thinning, before functional loss is detected by standard automated perimetry. Furthermore, OCT is reliable when performed on both normal and glaucoma patients, and shows superiority in monitoring patients who are unable to undergo VF testing, including children, the elderly, and those with dementia.²⁷ In ophthalmology, the OCT technique is a basic tool in daily clinical practice.²⁹ Hence, its superior resolution renders it as a reliable tool for retinal morphology assessment and the measurement of retinal thickness, which have become important in evaluating patients with wet age-related macular degeneration.³⁰ Retinal thickening is also frequent in patients with type 1 or 2 diabetic retinopathy, approximately 15% of whom develop macular oedema, where OCT can also be one of the first-choice diagnostic tools. The third and leading reason for OCT evaluation is patients with glaucoma, which causes RNFL atrophy and visual loss in advanced stages, is that OCT evaluation can detect RNFL thinning at an early stage, often before a patient's visual loss, leading to early-stage glaucoma detection. Additionally, OCT is used in nearly all fields of ophthalmological disorders, such as monitoring and follow-up for eye surgery, macular holes, vascular occlusions, and examination of pathologies in the anterior segment of the eye.³¹

Optical coherence tomography – history and basic principles

OCT is a diagnostic imaging method that produces a cross-sectional tomographic image of the eye structures with near-histologic and ultrahigh resolution.³⁰ It was originally developed by researchers from the Massachusetts Institute of Technology in the early 1990s, evolving from optical coherence domain reflectometry (OCDR), which is a method used for finding faults in fibre-optic cables and network components. The first OCT introduced was a two-dimensional, tomographic imaging modality for the biological system. OCT is a similar method to that of ultrasound, but it uses light instead of sound, and produces images of a higher magnitude (it can deliver images of 1–15 μm contrary to traditional ultrasound techniques which have significantly lesser spatial resolution).^{32–34}

OCT imaging is an important non-invasive technology in the detection and monitoring of glaucomatous structural damage. Over the years, OCT techniques have evolved from time-domain OCT (TD-OCT) to spectral-domain OCT (SD-OCT) and swept-source OCT (SS-OCT), which have improved the resolution and speed of scans. TD-OCT, a previously used technique, encoded the location reflections in time information and related the location of the reflection to the position of the moving reference mirror. Therefore, imaging of the fundus was possible, and changes in glaucoma could be evaluated and observed over time; however, the main disadvantage of this method was the slow scan time and two-dimensional imaging, which made the technique prone to artefacts. Another limitation of the TD-OCT technique was the limited maximal oscillating speed of the reference mirror, which performed only 400 axial scans. OCT technology has advanced since its first application in ophthalmology and continues to evolve rapidly. Hardware advances in commercial systems has improved resolution and increased scanning speeds, as a result of the replacement of the TD-OCT technique by the SD-OCT method. SD-OCT, also known as the Fourier-domain OCT (FD-OCT) method, allows acquisition of all information from a single axial sample simultaneously through the tissue by evaluating the frequency spectrum of the interference between the stationary reference mirror and reflected light. This not only improves scan density and resolution, but also significantly reduces imaging artefacts by reducing the scan acquisition time.^{3,35} In addition, SD-OCT produces 3D datasets that can enable a greater assessment of the ONH parameters in the early evaluation of glaucoma and improved progression monitoring. From 3D images, we can acquire accurate information about the ONH parameters, including the disc area, rim area, cup-to-disc ratio, cup volume, and RNFL thickness.³⁶

SS-OCT is a variation of FD-OCT. The hardware in SS-OCT differs from that in SD-OCT, including the light source, bulk optics components, and photodetection device. In SS-OCT, the wavelength of the light source is approximately 1 μm , which sweeps across a narrow band of wavelengths, whilst the SD-OCT utilises a broadband light source. For the detection of the light waves, SS-OCT uses a point photodetector, whereas SD-OCT uses a spectrometer consisting of a

diffraction grating, Fourier transform lens, and a detector array or linescan camera. Notably, the light source of the SS-OCT system is more complex; however, the design of the photodetector device is simpler, which gives the system faster scanning speed, resulting in higher scan rates with deeper tissue visualisation.^{37,38}

Optical coherence tomography in glaucoma — diagnosis and progression

The introduction of the OCT technique over 20 years ago has allowed for supplemental, quantitative, and less operator-dependent precision with near histological-like spatial resolution assessment of glaucomatous eye changes. Using the OCT technique, we can acquire an automated segmentation of the retinal tissue layers, including the macula area, RNFL of the peripapillary region (pRNFL), and ONH area.³ The macular area and pRNFL are the most important parameters in the assessment of glaucomatous eye changes. The OCT acquisition of the ONH region enables accurate and reproducible measurements of ONH parameters, such as the disc area, rim area, cup-to-disc ratio, cup volume, and RNFL thickness, but the large inter-individual variability reduces the reliability of ONH parameters.^{3,39}

pRNFL area

Thus far, the most popular OCT parameter in assessing glaucomatous eye changes is the pRNFL. pRNFL thinning in OCT is often one of the first signs of glaucoma, and it can be detected even before changes in the VF are observed.³⁹ In the diagnosis and assessment of glaucoma progression, the average pRNFL thickness, especially the pRNFL thickness in the inferior and superior quadrants, should be considered. Thinning of this parameter can have a significant impact on early glaucoma diagnosis, when the VF parameters are normal. The OCT analyses provide the RNFL thickness curve adjusted to the normative databases where green, yellow, and red colours are assigned to normal, borderline, and abnormal values, respectively (RNFL thickness values under the 99th percentile of normal database) (Figure 1). Early-stage glaucoma known as 'green disease' occurs when green labelling of OCT parameters indicates normal values despite the presence of glaucoma or progressive glaucomatous damage. Thus, in some cases the RNFL parameter must be still monitored even when the curve is on the green area. One must especially consider the fact that an asymmetrical thinning, comparing both eyes, with a value greater than 9 μm in the average pRNFL thickness, can suggest early glaucomatous degeneration.^{40,41} Some cases of reduced RNFL thickness with red labelling of OCT parameters, despite lacking glaucomatous changes, are considered as 'red disease', which can occur in cases of myopia. When monitoring for glaucomatous progression using OCT, the physician must be aware of the accompanying and the abovementioned age- and software-related artefacts and the floor effect. Age-related pRNFL thinning rate, which occurs in healthy eyes at a mean rate of $-0.48 \mu\text{m}/\text{year}$ to $-0.60 \mu\text{m}/\text{year}$ depending on the OCT device, must also be considered. Software-related artefacts also play a significant role in the accurate assessment of glaucomatous eye damage and/or progression; most of them are operator-dependent and include displacement of optic disk boundaries, myopic eyes, and/or significant media opacities, resulting in erroneous pRNFL values.⁴² Glaucomatous progression must be suspected when there is a global decrease of $\geq 5 \mu\text{m}$ in the average pRNFL thickness. Another important factor of progression is a decrease of $\geq 7-8 \mu\text{m}$ in the sectoral pRNFL thickness. 'Floor effect' occurs when the pRNFL values decrease to a point where they are undetectable by OCT. Notably, the average pRNFL floor value ranges from 49.2 μm to 64.7 μm depending on the OCT device. This happens first in the pRNFL because the papillomacular region is more resistant to glaucomatous damage than the pRNFL; accordingly, measuring the thickness of the papillomacular structure is of great significance in the evaluation of glaucoma in its advanced stages. Thus, it is crucial to understand that the floor effect is achieved earlier within the pRNFL, and later in the macular region. In such cases, we should consider the use of macular OCT and VF 10-2 testing.⁴³ Despite the pRNFL being a useful and the most commonly used tool in diagnosing glaucomatous eye changes in cases of high myopia, small or tilted ONHs, and swelling of ONH, the measurement result can be unreliable; in these cases, the macular area parameters should be used as reference points.⁴⁴

Macular area

Early-stage glaucoma can cause thinning of the macula area, which consists of macular RNFL (mRNFL) and ganglion cell layer with inner plexiform layer (GCIPL); GCIPL contains RGC bodies and RGC dendrites, which forms the ganglion cell complex (GCC = mRNFL + GCIPL). Assessing the macular region in this case is particularly important because it has the highest concentration of RGCs in the retina (approximately 50% of the RGCs of the entire retina).³ During OCT evaluation of the macular area, the mRNFL thickness, GCC thickness, GCIPL minimum thickness, and GCIPL average thickness must be considered. When assessing these parameters, epidemiological factors, such as age and sex, must be considered. Additionally, central corneal thickness, axial length, and macular GCIPL attrition with aging, which occurs similarly to mRNFL at a rate of approximately $-0.31 \mu\text{m}/\text{year}$, are important and must be considered. In the assessment of the macular region, depending on the OCT device that is used, one can focus on assessing the GCC complex as a whole parameter or the GCIPL. The GCC thickness values range between $95.08 \pm 7.88 \mu\text{m}$ in normal eyes, $83.30 \pm 9.27 \mu\text{m}$ in early stage perimetric glaucomatous eyes, and $80.13 \pm 9.60 \mu\text{m}$ in the moderate stage, and $75.08 \pm 11.79 \mu\text{m}$ in the advanced stage.⁴⁵ When assessing glaucomatous eye changes, one must be aware that several studies suggest that in early glaucoma the GCC parameter is superior to the pRNFL,⁴⁶ but there is no clear consensus regarding

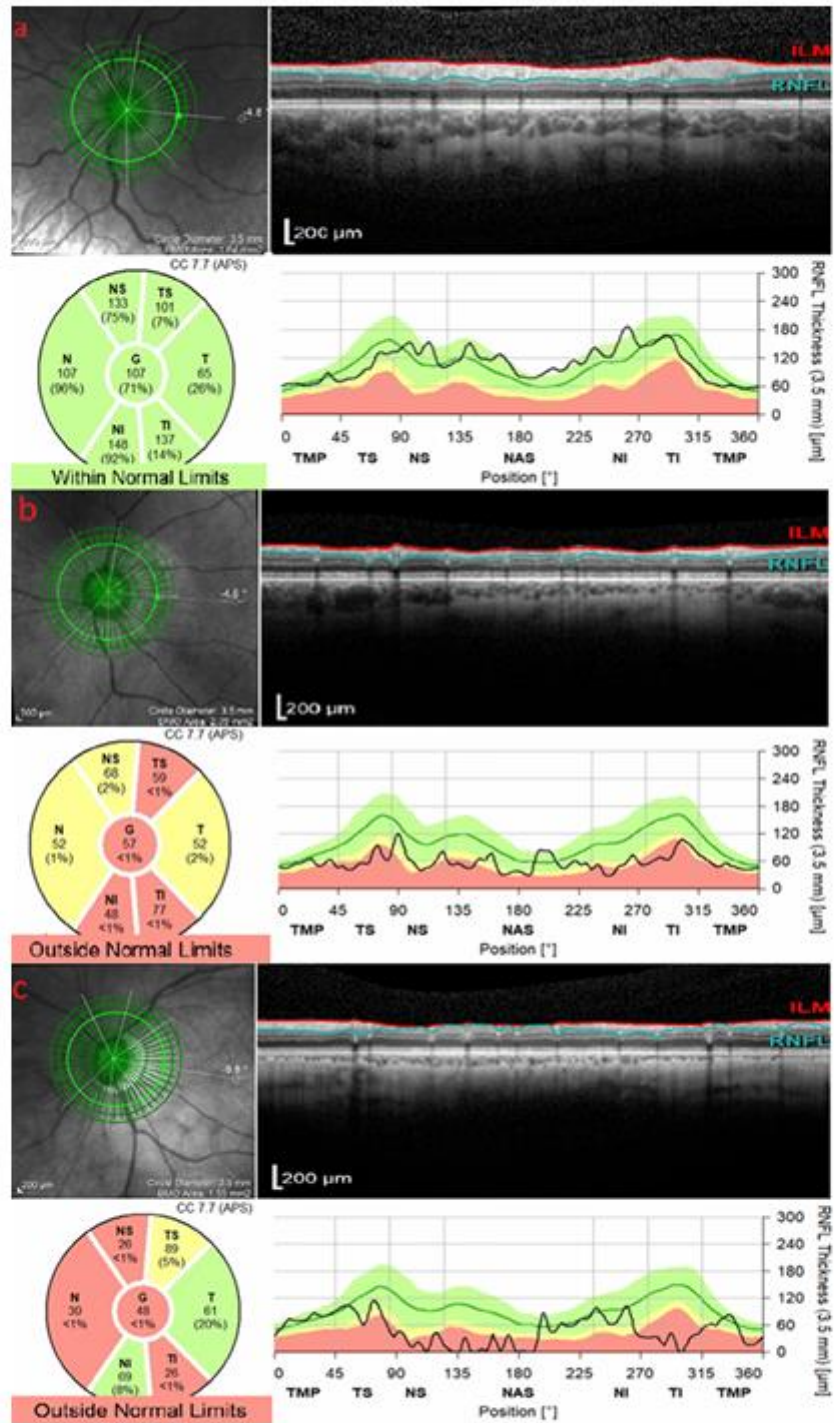


Figure 1. Analysis of peripapillary nerve fiber layer thickness; a) in a non-glaucomatous emmetropic eye; b) in a glaucomatous emmetropic eye; c) in a glaucomatous myopic eye. The retinal nerve fiber layer is situated between the internal limiting membrane (red line) and the boundary separating the retinal nerve fiber layer from the ganglion cell layer (green line). Images: Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok Clinical Hospital.

this statement.⁴⁷ In establishing the diagnosis, it is crucial to inspect the average GCC thickness, as it is more reliable than the pRNFL in early stage glaucoma and preperimetric glaucoma. The average and inferior GCC thicknesses can be correlated with progressive visual field loss. The examination has greater diagnostic value with more advanced stages of the glaucomatous neuropathy when the signal strength values are higher. Moreover, it is unaffected by the increase in axial length, which results in more specific discrimination of glaucomatous changes in myopic eyes compared to that of RNFL thickness.⁴⁶ In advanced glaucoma, the early floor effect is achieved when assessing the pRNFL; thus, this parameter is excluded from OCT assessment in advanced stages. In such cases, one should consider a combination of OCT assessment of the macular region and VF 10-2 testing. The static automated perimetry offers various test protocols (10-2, 24-2, 30-2); the test points are localised approximately 6° from each other in the 24-2 and 30-2 protocols.^{48,49} Due to the GCC thickness, which is strongly correlated with retinal sensitivity within a central range of 10° of the macula, the VF 10-2 should be considered as the main examination in determining the rate of progression in advanced glaucoma. Moreover, glaucomatous damage in advanced stages, when the RGC bodies can be displaced from their receptive fields of the macular area, can lead to false VF testing results. This can result in failure to assess the relationship between the defects and RGC damage; hence, in this case, a 10-2 test protocol with a 2° grid should be considered as the better choice as it displays more accurate results.⁵⁰ When assessing the GCIPL, Xu et al.⁵¹ stated that the average GCIPL thickness is approximately 75.2 ± 6.8 µm in early glaucoma, which thins to 64.4 ± 8.4 µm in moderate glaucoma, and then to 55.6 ± 7.6 µm in advanced glaucoma. Furthermore, an average GCIPL thickness change of >4 µm is suggestive of glaucomatous progression. When monitoring progression, one must be aware that the macular thickness is visible as an arcuate defect on the thickness and progression-change maps. Although appearing later, an important parameter to consider is the floor effect, which is defined as a point at which no further structural loss can be detected. As Chhavi et al. stated, several studies have shown that in advanced stages of glaucomatous damage, when mRNFL thickness is <55 µm, the GCIPL thickness change still correlates with the damage measured using a 10-2 visual field; as mentioned above, the floor effect occurs when the average thickness of macular GCIPL is approximately 45 µm.³⁹ Several vendors provide different OCT devices, and not every OCT device can segment the GCIPL complex. Due to these limitations, some studies focus on assessing the GCC as a whole, whereas some assess the GCIPL complex as a solitary parameter. Despite this, the assessment of the GCIPL can be fraught with high error risk due to several coexisting factors, which warrants the consideration of the presence of an epiretinal membrane, areas of vitreous adhesion, myopic eyes, macular schisis, and drusen.^{52,53}

The above-mentioned groups of parameters comprise the basis of glaucomatous damage assessment. Importantly, in the clinical assessment of glaucoma progression, the expected results may vary due to a series of artefacts that can occur in the diagnostic process, such as the segmentation error artefact; decentration, especially in myopic eyes; and accompanying pathological changes in the eye, such as media opacities in the form of corneal haze, cataracts, vitreous debris, myelinated RNFL, epiretinal membrane, and swelling of the ONH; these artefacts may falsely decrease or increase RNFL measurements.³⁹

Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma

Although the complete understanding of glaucoma pathogenesis remains a challenge, a prevailing theory posits that vascular dysfunction within the ONH may indeed play a pivotal role in the development and progression of glaucoma. A noninvasive method, such as OCT-angiography (OCTA), enables the assessment of perfusion in targeted layers of the retina and optic nerve head, providing high resolution and replicability. OCTA techniques elevate flow signals through the assessment of reflectance signal amplitude across successive scans comparing the static to dynamic tissues. This enables the identification of dynamic structures, such as red blood cells within the vasculature, depicted as bright pixels, while regions of static reflectance, resembling constant tissue, are visualized as dark pixels. Therefore, unlike traditional fluorescein or indocyanine green angiography, OCTA examination allows for the visualization of retinal vasculature without the need for dye injection and facilitates the assessment of vascular networks across distinct retinal layers.

In glaucoma, the OCT angiography parameters predominantly utilized for evaluating ocular vascular flow are vessel density (VD) and flow index (FI). Decreased FI and VD in the vascular network of peripapillary retina and ONH have been observed in both preperimetric and perimetric POAG according to various studies.⁵⁴⁻⁵⁶ VD is less affected by the floor effect in comparison with metrics assessing retinal thickness, making VD a valuable parameter in the advanced stages of glaucomatous progression.

Additionally, to that it is worth mentioning that some studies propose the possibility of identifying changes in OCTA metrics in specific sectors before deviations in RNFL thickness are identified.

The main limitations of OCTA include segmentation artifacts, typically associated with patient movement and a lack of fixation, reduced optical transparency, such as cataracts and vitreous floaters, and the absence of a normative database for

clinical assessment and classification. Moreover, elevated intraocular pressure reduces the actual vascular density measurements.

However, more advanced OCTA technologies enable a reduction in the number of artifacts associated with patient non-compliance and improve the segmentation of retinal layers, providing a more accurate visualization of the vascular network.^{3,57}

OCTA is an immensely crucial diagnostic method. However, owing to its extensive range of applications, the continual development of new modalities within this technique, and the inherent challenges of the technology in glaucoma diagnosis, potentially resulting in varied diagnostic approaches, further comprehensive research in this field is necessary.

Conclusion

Glaucoma is a progressive and degenerative disease that leads to irreversible vision loss. Through its rapid developments, which have led to increased resolution and scan speeds, the OCT technique has become a powerful tool for diagnosing and detecting glaucoma progression. All assessed parameters, including RNFL thickness, macular RNFL, and ONH parameters, are valuable tools for early assessment and monitoring of glaucomatous eye changes, and none of these parameters showed significant superiority over the others. Therefore, all parameters are valuable in assessing different stages of glaucomatous disease.

Data availability

Not applicable as this is a review article.

References

- Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al.: **The diagnosis and treatment of glaucoma.** *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020; **117**: 225–234. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Gupta D, Chen PP: **Glaucoma.** *Am. Fam. Physician.* 2016; **93**: 668–674.
- Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, et al.: **Optical coherence tomography and glaucoma.** *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2021; **7**: 693–726. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Sun X, Dai Y, Chen Y, et al.: **Primary angle closure glaucoma: what we know and what we don't know.** *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; **57**: 26–45. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Phulke S, Kaushik S, Kaur S, et al.: **Steroid-induced glaucoma: an avoidable Irreversible Blindness.** *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2017; **11**(2): 67–72. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Wiggs JL, Pasquale LR: **Genetics of glaucoma.** *Hum. Mol. Genet.* 2017; **26**(R1): R21–R27. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al.: **Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.** *Ophthalmology.* 2014; **121**: 2081–2090. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al.: **Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis.** *Br. J. Ophthalmol.* 2016; **100**: 86–93. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Zhang N, Wang J, Chen B, et al.: **Prevalence of primary angle closure glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review.** *Front. Med (Lausanne).* 2021; **7**: 624179. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Delgado MF, Abdelrahman AM, Terahhi M, et al.: **Management of glaucoma in developing countries: challenges and opportunities for improvement.** *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2019; **11**: 591–604. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS: **Glaucoma in adults—screening, diagnosis, and management: a review.** *JAMA.* 2021; **325**(2): 164–174. Mohammadi SF, Saeedi-Anari G, Alinia C, et al.: **Is screening for glaucoma necessary? A policy guide and analysis.** *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2014; **9**(1): 3–6. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, et al.: **Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019.** *J. Clin. Med.* 2020; **9**: 761. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.: **The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.** *Arch. Ophthalmol.* 2002; **120**: 701–713. discussion 829–830. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al.: **The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma.** *Arch. Ophthalmol.* 2002; **120**: 714–720. discussion 829–830. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Zhang N, Wang J, Li Y, et al.: **Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review.** *Sol. Rep.* 2021; **11**(1): 13762. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Zhao D, Cho J, Kim MH, et al.: **The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis.** *Am. J. Ophthalmol.* 2014; **158**: 615–27.e9. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Khatri A, Shrestha JK, Thapa M, et al.: **Severity of primary open-angle glaucoma in patients with hypertension and diabetes.** *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018; **11**: 209–215. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Tham YC, Lim SH, Gupta P, et al.: **Inter-relationship between ocular perfusion pressure, blood pressure, intraocular pressure profiles and primary open-angle glaucoma: the Singapore epidemiology of eye diseases study.** *Br. J. Ophthalmol.* 2018; **102**: 1402–1406. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- TorabiR, Harris A, Siesky B, et al.: **Prevalence rates and risk factors for primary open angle glaucoma in the Middle East.** *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2021; **16**: 644–656. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Aschard H, Kang JH, Iglesias AI, et al.: **Genetic correlations between intraocular pressure, blood pressure and primary open-angle glaucoma: a multi-cohort analysis.** *Eur. J. Hum. Genet.* 2017; **25**: 1261–1267. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: **The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review.** *JAMA.* 2014; **311**(18):

- 1901-1911.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
22. Dave SD, Meyer JJ: **Chronic closed angle glaucoma.** StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 23. Chauhan BC, Burgoyne CF: **From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change.** *Amer. J. Ophthalmol.* 2013; **156**(2): 218-227.e2.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 24. Mahabadi N, Foris LA, Tripathy K: **Open angle glaucoma.** [Updated 2022 Aug 22]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 25. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO: **Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988; **29**: 1151-1158.
[PubMed Abstract](#)
 26. Maupin E, Baudin F, Amould L, et al.: **Accuracy of the ISNT rule and its variants for differentiating glaucomatous from normal eyes in a population-based study.** *Br. J. Ophthalmol.* 2020; **104**(10): 1412-1417.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 27. Park K, Kim J, Lee J: **A deep learning approach to predict visual field using optical coherence tomography.** *PLoS One.* 2020; **15**(7): e0234902.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 28. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, et al.: **Preperimetric glaucoma prospective study (PPGPS): predicting visual field progression with basal optic nerve head blood flow in normotensive PPG eyes.** *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; **7**(1): 11.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 29. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS: **Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; **57**(9): OCT556-OCT567.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 30. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK: **An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography.** *Eye (Lond).* 2018; **32**: 262-286.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 31. Lains I, Wang JC, Cui Y: **Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA).** *Prog. Retin. Eye Res.* 2021; **84**: 100951.
[Publisher Full Text](#)
 32. Obuchowska I, Konopir ska J: **Importance of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in the imaging and differentiation of choroidal melanoma: a review.** *Cancers (Basel).* 2022; **14**: 14.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 33. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, et al.: **Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy.** *Neoplasia.* 2000; **2**(1-2): 9-25.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 34. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS: **Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; **57**(9): OCT556-OCT567.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 35. Podoleanu AG: **Optical coherence tomography.** *J. Microsc.* 2012; **247**(3): 209-219.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 36. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS: **OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression.** *Br. J. Ophthalmol.* 2014; **98**: i115-i119.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 37. Rothenbuehler SP, Malmqvist L, Belmouhand M, et al.: **Comparison of spectral-domain OCT versus swept-source OCT for the detection of deep optic disc drusen.** *Diagnostics (Basel).* 2022; **12**(10): 2515.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 38. Cole ED, Duker JS: **OCT technology: will we be "swept" away? A look at the differences between spectral-domain and swept-source OCT, and the potential clinical benefits of swept-source.** *Rev. Ophthalmol.* 2017 April 7.
 39. Saini C, Shen LQ: **Monitoring glaucoma progression with OCT. Glaucoma specialists discuss how to get the most out of this technology.** 2020 May 6.
 40. Sayed MS, Margolis M, Lee RC: **Green disease in optical coherence tomography diagnosis of glaucoma.** *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017; **28**: 139-153.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 41. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL: **Intercular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the cirrus HD-OCT in healthy eyes.** *Am. J. Ophthalmol.* 2011; **151**: 514-521.e1.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 42. Asrani S, Edghill B, Gupta Y, et al.: **Optical coherence tomography errors in glaucoma.** *J. Glaucoma.* 2010; **19**(4): 237-242.
[Publisher Full Text](#)
 43. Sung MS, Heo H, Park SW: **Structure-function relationship in advanced glaucoma after reaching the RNFL floor.** *J. Glaucoma.* 2019; **28**(11): 1006-1011.
[Publisher Full Text](#)
 44. Donaldson L, Margolin E: **Visual fields and optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology: structure-function correlation.** *J. Neurol. Sci.* 2021; **429**: 118064.
[Publisher Full Text](#)
 45. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al.: **Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; **51**(9): 4646-4651.
[Publisher Full Text](#)
 46. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, et al.: **Ganglion cell complex analysis in glaucoma patients: what can it tell us?** *Eye Brain.* 2020; **12**: 33-44.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 47. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al.: **Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; **51**(9): 4646-4651.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 48. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al.: **Glaucomatous damage of the macula.** *Prog. Retin. Eye Res.* 2013; **32**: 1-21.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 49. Scuderi GL, Cesario M, Perdicchi A, et al.: **Standard automated perimetry and algorithms for monitoring glaucoma progression.** *Prog. Brain Res.* 2008; **173**: 77-99.
[Publisher Full Text](#)
 50. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, et al.: **Ganglion cell complex analysis in glaucoma patients: what can it tell us?** *Eye Brain.* 2020; **12**: 33-44.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 51. Xu X, Xiao H, Guo X, et al.: **Diagnostic ability of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects.** *Medicine (Baltimore).* 2017; **96**(51): e9182.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 52. Yoo YC, Lee CM, Park JH: **Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer distribution by axial length.** *Optom. Vis. Sci.* 2012; **89**: 4-11.
[Publisher Full Text](#)
 53. Qiu KL, Zhang MZ, Leung CK-S, et al.: **Diagnostic classification of retinal nerve fiber layer measurement in myopic eyes: a comparison between time-domain and spectral-domain optical coherence tomography.** *Am. J. Ophthalmol.* 2011; **152**: 646-653.e2.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 54. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al.: **Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow.** *Biomed. Opt. Express.* 2012; **3**: 3127-3137.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 55. Jia Y, Wei E, Wang X, et al.: **Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma.** *Ophthalmology.* 2014; **121**: 1322-1332.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
 56. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, et al.: **Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma.** *JAMA Ophthalmol.* 2015; **133**: 1045-1052.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
 57. Holló G: **Optical coherence tomography angiography in glaucoma: analysis of the vessel density—visual field sensitivity relationship.** *Ann. Transil. Med.* 2020; **8**(18): 1203.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)

RESEARCH ARTICLE

Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma

Izabela Zawadzka¹, Maryla Młynarczyk¹, Martyna Falkowska², Katarzyna Socha², Joanna Konopińska^{1*}

1 Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland, **2** Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Department of Bromatology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

* joannakonopinska@o2.pl



OPEN ACCESS

Citation: Zawadzka I, Młynarczyk M, Falkowska M, Socha K, Konopińska J (2024) Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma. *PLoS ONE* 19(4): e0301511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511>

Editor: Yung-Hsiang Chen, China Medical University, TAIWAN

Received: January 16, 2024

Accepted: March 14, 2024

Published: April 2, 2024

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511>

Copyright: © 2024 Zawadzka et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting information](#) files.

Abstract

This study aimed to identify the biochemical parameters that determine the occurrence of glaucoma and assess the correlation between oxidative stress and clinical data in patients with glaucoma and healthy controls. We enrolled 169 participants; the glaucoma group comprised 104 patients with primary open-angle, pseudoexfoliation, or angle-closure glaucoma, and the control group comprised 65 healthy individuals. Serum concentrations of selenium (Se), copper (Cu), and zinc (Zn); Cu/Zn ratio; and total antioxidant status were measured in both groups. Significantly lower Se and Zn serum levels were observed in men (67.7 ± 17.14 g/L and 0.76 ± 0.11 mg/L, respectively) and women (68.73 ± 16.21 g/L and 0.76 ± 0.13 , respectively) with glaucoma. Moreover, significant correlations were identified between serum Se concentration and corrected distance visual acuity (CDVA) and between serum Cu concentration and CDVA ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively). We also observed a significant positive correlation ($r = 0.244$, $p < 0.05$) between pRNFL thickness and BMI and a negative correlation ($r = -0.289$, $p < 0.05$) between serum Se concentration and the age of male patients with glaucoma. Additionally, the percentages of participants with below-normal, normal, and above-normal Se, Zn, and total antioxidant capacity serum levels were compared between both groups. Compared with healthy controls, a significantly higher percentage of patients with glaucoma had a below-normal Se serum concentration. A notable negative correlation was observed between Zn and copper serum levels of patients with glaucoma in both sexes. We believe that this study serves as a basis for considering personalized nutritional therapy for the prevention and supportive treatment of patients with glaucoma.

Introduction

Glaucoma is characterized by progressive optic nerve degeneration which has multiple contributing factors. This pathology results in a gradual loss of retinal ganglion cells (RGCs) and

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: No authors have competing interest.

associated axons, leading to distinct changes in the optic disc and the retinal nerve fiber layer (RNFL), ultimately causing vision loss. Glaucoma affects approximately 3.54% (2.09–5.82%) of people aged 40–80 years [1–3], with projections of 111.8 million cases by 2040. Despite advanced therapeutic methods, such as pharmacology, lasers, and surgery, glaucoma remains globally the first leading cause of irreversible blindness. The only modifiable risk factor for glaucoma is elevated intraocular pressure (IOP); nonetheless, glaucoma can develop in individuals with normal IOP. Moreover, glaucomatous optic neuropathy in some patients progresses despite administering IOP-lowering drugs or surgery. This might indicate the presence of undefined molecular mechanisms underlying glaucoma development. The pathogenesis of glaucoma is associated with oxidative stress (OS), resulting from an imbalance between the synthesis of reactive oxygen species (ROS) and the capacity of antioxidant and antioxidant-repairing systems. Deficiency or over supplementation of some macro- and microelements also adversely affects the course of glaucomatous optic neuropathy [3]. Given the multifactorial etiology of glaucoma and its chronic nature, an appropriate diet and adjustment of the dietary intake of selected nutrients should be considered as adjuncts to treatment that may inhibit the disease progression. Antioxidants, including enzymatic cofactors, such as Se, Cu, and Zn, serve as antioxidant defense markers. Moreover, metal ions, such as Fe and Zn, are vital for normal cellular function, particularly in nervous system synapses. Fe and Zn are the key cofactors in neurotransmitter synthesis [4, 5]. Zn modulates synaptic activity and serves as an intracellular transmitter. Additionally, free forms of metals and metal ions are transduced by metalloproteins that influence specific intracellular functions. The involvement of these ions in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, is of growing interest as a potential target for novel therapies [6]. The concentrations of metal ions in the retina, aqueous humor, and blood serum have been analyzed in glaucoma and other neurodegenerative diseases in laboratory animals and humans. In the retinas of mice with glaucoma, the Fe⁺ concentration is decreased, whereas that of Zn is twice as high as that in healthy animals. An elevated blood concentration of Fe in humans is associated with an increased glaucoma risk [7, 8]. Another study assessed Se, Cu, and Zn levels, as well as Cu/Zn and Cu/Se ratios, in patients with acute ischemic stroke and healthy controls [9] and found that patients with acute ischemic stroke presented with markedly lowered Se and Zn levels and elevated Cu/Zn and Cu/Se ratios. Such alterations in trace element content may cause inflammation and OS, eventually leading to stroke [9]. In a different study [5], lower serum concentrations of Zn and higher Cu/Zn ratios in patients with multiple sclerosis implied an association with OS. Hence, dietary supplementation with Zn may benefit patients with multiple sclerosis [10]. We speculate that a similar mechanism may be involved in the pathogenesis of glaucoma, another neurodegenerative disease. Evidence suggests that OS is crucial in the pathogenesis of glaucoma [5]. Therefore, identifying the disruptions of pro-oxidants in the antioxidant balance specific to the various types of glaucoma is crucial. This study aimed to identify biochemical parameters that determine an increased risk of glaucoma occurrence. Moreover, the correlations between OS and the clinical data of patients with glaucoma and those of healthy controls were analyzed. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate trace mineral status in patients with glaucoma in a Polish population.

Materials and methods

Inclusion and exclusion criteria

The study data were gathered following approval from the Bioethics Committee of the Medical University of Białystok (approval number: APK.002.174.2022), per the principles outlined in the Declaration of Helsinki, and in compliance with good medical practice. All participants

provided written informed consent for the use of their blood test results, nutritional survey data, and examination findings in scientific research publications. The recruitment period began on February 24, 2022, and ended on December 12, 2022.

We enrolled 169 participants; the glaucoma group consisted of 104 patients with glaucoma, and the healthy control group included 65 individuals. Patients with glaucoma were recruited from the Ophthalmology Clinic of the Medical University of Białystok, a tertiary center for patients with glaucoma from the Podlaskie Voivodeship. Control group was recruited from patient's family members attending them for the control visit as well as clinical personnel. All individuals underwent ophthalmological examinations, which included a slit-lamp examination, corrected distance visual acuity (CDVA) assessment, IOP measurement using a Goldman applanation tonometer or a portable Tonopen device (in the case of patients with disabilities), and funduscopy. The anterior eye segment and iridocorneal angle were examined in detail to accurately identify the glaucoma type (primary open-angle glaucoma [POAG], pseudoexfoliation glaucoma [PEXG], or primary angle-closure glaucoma [PACG]) in each patient. The severity of glaucoma was determined by optic nerve disc evaluation, the presence of optic disc cupping, focal damage, and the 30–2° Humphrey VF test (Carl Zeiss Meditec Dublin, CA), according to Hodapp's classification. Optical coherence tomography (Heidelberg Engineering) was performed to measure the peripapillary RNFL (pRNFL).

The control group consisted of 65 individuals without any ophthalmic disease, comprising cataract. The exclusion criteria for the study included a history of severe systemic illnesses, such as liver and intestinal diseases resulting in malabsorption syndrome, hypothyroidism, hypovitaminosis, psychiatric disorders, autoimmune diseases, or neoplasms. Individuals with a history of alcohol abuse syndrome, prior ophthalmological surgery, ocular inflammation, retinal vascular diseases, or diabetic retinopathy were excluded from the study. Additionally, individuals taking dietary vitamin supplements, especially those containing Se, Zn, or Cu, or medications that could potentially affect the trace element levels were excluded from the study.

Data collection, sample preparation, and biochemical analysis

Dietary data were collected using a food frequency questionnaire developed by the Committee of Human Nutrition Science of the Polish Academy of Sciences. Patients diagnosed with glaucoma were asked to complete a questionnaire assessing the frequency of their consumption of various food products. Completion of these questionnaires was overseen by a currently attending primary physician in the ophthalmology department. The questionnaire included 34 distinct groups of food items: white bread, wholegrain bread, sweet bread, rice, oatmeal, groats, milk, white cheese, poultry, offal, sausages, ham, bacon, lard, meat, tinned meat, fish, eggs, butter, margarine, oils, potatoes, raw vegetables, fruit, sugar, honey, marmalade, sweet drinks, legumes, beer, wine, vodka, coffee, and tea. For this study, consumption was frequent if specific food products were consumed twice to thrice weekly or more, except for fish and fish products, for which consumption once or more weekly was considered frequent. Consumption was considered seldom if food items were consumed not more than once weekly. This categorization aligns with the recommendations of the Committee on Human Nutrition Science of the Polish Academy of Sciences for assessing the frequency of consuming specific food products.

Blood samples (approximately 6 mL) were collected from the study participants using vacutainer test tubes containing a clot activator recommended for elemental analysis (Becton Dickinson, France). These collected samples were centrifuged for 10 min at approximately 1000 × g. Subsequently, sera were obtained and preserved by freezing at -20°C. Deproteinization was performed using 1 mol/L spectral-grade nitric acid (Merck, Germany) to prepare the serum

samples for analysis. Additionally, 1% Triton X-100 was introduced into the samples and vortexed, and another round of centrifugation was performed, lasting 10 min. The Zn concentration was quantified in the resulting supernatant, whereas Cu content was determined after suitable dilution in 0.1 mol/L nitric acid. Se concentrations were determined directly after a 1:1 dilution with 0.2% Triton X-100.

To analyze the influence of the frequency of consuming different food groups on the concentration of a selected element, we used the stepwise forward multiple regression method.

Measurement of mineral components and total antioxidant status

The serum concentrations of Se, Cu, and Zn were assessed using atomic absorption spectrometry techniques, specifically electrothermal for Se and Cu and flame for Zn, with Zeeman background correction. These measurements were carried out at wavelengths of 196 nm for Se, 324.8 nm for Cu, and 213.9 nm for Zn, utilizing the Z-2000 instrument (Hitachi, Tokyo, Japan). Calibration curves were constructed using working solutions derived from 1 g/L standard solutions obtained from Merck (Darmstadt, Germany). The limits of detection for Se, Cu, and Zn were 1.84 µg/L, 0.51 µg/L, and 0.011 mg/L, respectively. A certified matrix reference material in the form of human serum (Seronom Trace Elements, Serum Level 1, 0903106; Sero AS, Billingstad, Norway) was employed to ensure the accuracy and precision of the analytical methods. The results obtained for the control samples were aligned with the established reference values. The analytical methods for Se, Cu, and Zn had precision values of 3.3%, 2.3%, and 1.8%, respectively.

The Department of Bromatology at the Medical University of Białystok actively participated in a quality control program for trace element analysis under the supervision of the National Institute of Public Health, the National Institute of Hygiene, and the Institute of Nuclear Chemistry and Physics, all in Warsaw, Poland. The serum concentrations of Se, Cu, and Zn in the glaucoma group were subsequently evaluated in comparison to the reference values of healthy controls (66–104 µg/L, 0.7–1.6 mg/L, and 0.7–1.3 mg/L, respectively) [11]. The Cu/Zn molar ratio was calculated using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

The total antioxidant status (TAS) of the serum was determined spectrophotometrically at 600 nm. The analysis was conducted using commercially available test kits provided by Randox Laboratories Ltd. (Crumlin, UK) and a UV-Vis spectrophotometer (Cintra 3030; GBC, Melbourne, Australia). The assay involved incubating ABTS^{•+} (2,2-Azino-di-[3-ethyl-benzthiazoline sulphonate]) with peroxidase (metmyoglobin) and H₂O₂ to generate the radical cation ABTS^{•+}. This radical exhibited a relatively stable blue-green color, which was measured at 600 nm. The antioxidants in the tested samples caused a reduction in color production—proportional to their concentration. The accuracy of this method was validated using a TAS Control kit from Randox Laboratories, Ltd. The reference range for TAS in the serum was 1.3–1.77 mmol/L [12].

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the Statistica software (version 13.0; TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Data normality was assessed using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Variations between independent groups were evaluated using the Mann–Whitney U or ANOVA Kruskal–Wallis test, depending on the number of groups involved. Group comparisons were performed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. Correlations were determined using Spearman's rank test. Multiple stepwise regression

analysis was employed to assess the impact of dietary habits on Se, Cu, and Zn levels and TAS in the study participants. Statistical significance was set at $p < 0.05$ (S2 File).

Results

Demographic characteristics of the study population

The analysis was based on patients with glaucoma ($n = 104$) and control participants ($n = 65$). The percentages of men were 32.7% and 23.1%, whereas those of women were 67.3% and 76.9%, respectively, with no significant differences between the study groups. The mean age in the glaucoma group was 70.4 ± 10.6 years, and that in the control group was 62.9 ± 11.8 years. No significant difference in age existed between the groups. Body mass index (BMI) was available only for patients with glaucoma, which was 28.46 ± 4.42 kg/m² (Table 1).

Se, Cu, Zn, and TAS levels and Cu/Zn ratio

In our study, significant differences were observed in the serum levels of Se, Zn, and the Cu/Zn ratio between the glaucoma and control groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.008$, respectively). The serum Se concentration was significantly lower in patients with glaucoma (68.40 ± 16.44 µg/L) than in healthy individuals (86.02 ± 50.04 µg/L). In addition, Zn levels were significantly lower in the glaucoma group (0.76 ± 0.12 mg/L) than in the control group (0.85 ± 0.16 mg/L). Another significantly different parameter was the Cu/Zn ratio, which differed between the glaucoma and control groups (1.51 ± 0.52 and 1.35 ± 0.57 , respectively). The Cu and TAS levels did not significantly differ between groups (Table 2); however, we observed a negative correlation ($r = -0.396$, $p < 0.05$) between these parameters.

Table 1. Demographic characteristics of study groups.

Variable	Glaucoma group		Control group	
	n (%) or mean \pm SD	Median (Q1; Q3)	n (%) or mean \pm SD	Median (Q1; Q3)
N	104 (100.0)	-	65 (100.0)	-
Sex, male	34 (32.4)	-	15 (23.1)	-
Sex, female	70 (67.3)	-	50 (76.9)	-
Age, years	70.4 \pm 10.6	73 (66; 77)	62.9 \pm 11.8	64 (55; 70)
BMI, kg/m ²	28.46 \pm 4.42	27.73 (25.39; 31.04)	-	-

Notes: BMI, body mass index; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t001>

Table 2. Comparison of Se, Zn, Cu, and TAS concentrations and Cu/Zn ratio between the study groups.

Variable	Glaucoma group		Control group		p-value
	Mean \pm SD	Median (Q1; Q3)	Mean \pm SD	Median (Q1; Q3)	
Se, µg/L	68.40 \pm 16.44	66.57 (57.90; 77.23)	86.02 \pm 50.04	75.48 (69.07; 86.87)	< 0.001*
Zn, mg/L	0.76 \pm 0.12	0.76 (0.68; 0.82)	0.85 \pm 0.16	0.82 (0.75; 0.94)	< 0.001*
Cu, mg/L	1.10 \pm 0.34	1.09 (0.89; 1.29)	1.08 \pm 0.37	0.99 (0.85; 1.24)	0.261
Cu/Zn, molar ratio	1.51 \pm 0.52	1.47 (1.14; 1.81)	1.35 \pm 0.57	1.29 (0.98; 1.45)	0.008*
TAS, mmol/L	1.51 \pm 0.28	1.55 (1.41; 1.65)	1.50 \pm 0.58	1.50 (1.07; 1.79)	0.408

Notes: Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; TAS, total antioxidant status

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t002>

Correlations of micronutrients with pRNFL thickness, CDVA, IOP, and BMI

Next, we investigated the correlations between micronutrients and pRNFL thickness, CDVA, IOP, BMI, glaucoma type, and sex within the study population. Significant correlations were identified between serum Se concentration and CDVA and between serum Cu concentration and CDVA ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively). We also observed a significant positive correlation ($r = 0.244$, $p < 0.05$) between pRNFL thickness and BMI and a negative correlation ($r = -0.289$, $p < 0.05$) between serum Se concentration and the age of male patients with glaucoma.

Additionally, we assessed the levels of serum trace elements among individuals diagnosed with glaucoma, distinguishing between smokers and non-smokers. We identified a significant reduction in serum Se concentrations among smoking patients with glaucoma ($62.48 \pm 18.14 \mu\text{g/L}$) compared to non-smoking patients with glaucoma ($71.93 \pm 16.07 \mu\text{g/L}$). However, we did not detect differences in the serum concentrations of other microelements between these two groups (Table 3).

In the glaucoma group, sex-dependent variability in the serum concentrations of Se, Zn, and Cu and Cu/Zn ratios was also observed. Significantly lower serum levels of Se and Zn were observed in men ($67.7 \pm 17.14 \mu\text{g/L}$ and $0.76 \pm 0.11 \text{ mg/L}$, respectively) and women ($68.73 \pm 16.21 \mu\text{g/L}$ and $0.76 \pm 0.13 \text{ mg/L}$, respectively) diagnosed with glaucoma than in healthy men ($78.64 \pm 15.13 \mu\text{g/L}$ and $0.82 \pm 0.21 \text{ mg/L}$, respectively) and women ($88.23 \pm 56.43 \mu\text{g/L}$ and $0.71 \pm 0.14 \text{ mg/L}$, respectively). Moreover, decreased serum Cu concentrations were observed in men ($1.07 \pm 0.31 \text{ mg/L}$) and women ($1.10 \pm 0.35 \text{ mg/L}$) diagnosed with glaucoma compared to their counterparts in the control group (men: $1.14 \pm 0.42 \text{ mg/L}$, women: $1.06 \pm 0.36 \text{ mg/L}$; Table 4).

Table 3. Serum Se, Zn, Cu, and TAS concentrations and Cu/Zn molar ratio in patients with glaucoma according to smoking status.

Variable		Smokers (n = 25)	Non-smokers (n = 75)
Se, $\mu\text{g/L}$	Mean \pm SD	62.48 \pm 18.14	71.93 \pm 16.07
	Min-max	30.39–106.90	43.74–113.26
	Median (Q1; Q3)	61.87 (57.27; 71.39)	70.25 (59.33; 83.11)
p-value		< 0.001*	
Zn, mg/L	Mean \pm SD	0.793 \pm 0.113	0.761 \pm 0.117
	Min-max	0.541–1.024	0.476–1.061
	Median (Q1; Q3)	0.739 (0.723; 0.851)	0.761 (0.679; 0.816)
p-value		0.151	
Cu, mg/L	Mean \pm SD	1.096 \pm 0.364	1.079 \pm 0.346
	Min-max	0.407–1.711	0.511–2.041
	Median (Q1; Q3)	1.057 (0.947; 1.312)	1.073 (0.857; 1.306)
p-value		0.787	
Cu/Zn, molar ratio	Mean \pm SD	1.42 \pm 0.44	1.49 \pm 0.52
	Min-max	0.51–2.36	0.60–3.043
	Median (Q1; Q3)	1.38 (1.11; 1.71)	1.46 (1.13; 1.78)
p-value		0.593	
TAS, mmol/L	Mean \pm SD	1.52 \pm 0.20	1.50 \pm 0.26
	Min-max	1.27–1.94	0.38–2.11
	Median (Q1; Q3)	1.55 (1.41; 1.65)	1.53 (1.41; 1.64)
p-value		0.859	

Notes: Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; TAS, total antioxidant status

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t003>

Table 4. Sex-dependent distribution of microelement concentrations and total antioxidant status.

Variable		Patients with glaucoma		Control group	
		Men (A) (n = 34)	Women (B) (n = 70)	Men (C) (n = 15)	Women (D) (n = 50)
Se, µg/L	Mean ± SD	67.7 ± 17.14	68.73 ± 16.21	78.64 ± 15.13	88.23 ± 56.43
	Min-max	35.05–104.92	30.39–113.26	50.88–106.8	48.63–388.67
	Median (Q1; Q3)	63.80 (56.65; 75.39)	66.79 (58.98; 79.88)	77.89 (75.54; 89.13)	74.52 (68.24; 86.1)
p-value	A vs. C: 0.02*, B vs. D: 0.004*				
Zn, mg/L	Mean ± SD	0.76 ± 0.11	0.76 ± 0.13	0.82 ± 0.21	0.71 ± 0.14
	Min-max	0.56–1.10	0.48–1.06	0.68–1.50	0.55–1.12
	Median (Q1; Q3)	0.76 (0.69; 0.81)	0.75 (0.67; 0.83)	0.90 (0.76; 1.04)	0.82 (0.74; 0.91)
p-value	A vs. C: 0.006*, B vs. D: 0.003*				
Cu, mg/L	Mean ± SD	1.07 ± 0.31	1.10 ± 0.35	1.14 ± 0.42	1.06 ± 0.36
	Min-max	0.52–1.75	0.41–2.04	0.70–2.36	0.53–2.31
	Median (Q1; Q3)	1.09 (0.88; 1.26)	1.1 (0.90; 1.31)	0.99 (0.86; 1.37)	0.99 (0.81; 1.24)
p-value	A vs. C: 0.005*, B vs. D: 0.004*				
Cu/Zn, molar ratio	Mean ± SD	1.46 ± 0.45	1.54 ± 0.55	1.35 ± 0.68	1.35 ± 0.54
	Min-max	0.63–2.53	0.51–3.08	0.70–3.44	0.59–3.32
	Median (Q1; Q3)	1.43 (1.01; 1.76)	1.47 (1.15; 1.83)	1.25 (0.96; 1.44)	1.29 (0.99; 1.47)
p-value	A vs. C: ns, B vs. D: 0.024*				
TAS, mmol/L	Mean ± SD	1.57 ± 0.27	1.49 ± 0.28	1.50 ± 0.71	1.51 ± 0.55
	Min-max	1.01–2.11	0.38–2.01	0.87–3.47	0.63–3.50
	Median (Q1; Q3)	1.56 (1.43; 1.70)	1.52 (1.35; 1.65)	1.37 (1.01; 1.65)	1.53 (1.09; 1.79)
p-value	A vs. C: ns, B vs. D: = ns				

Notes: ns, not significant; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; TAS, total antioxidant status

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t004>

Significant differences in the proportions of participants with Se, Zn, and TAS levels in relation to the standard values were observed between the two study groups ($p < 0.001$, $p < 0.02$, and $p < 0.001$, respectively). The proportions of participants with standard Se levels were 46.2% and 75.4% in the glaucoma and control groups, respectively. A higher proportion of participants had Se levels below the standard in the glaucoma group than in the control group (50.0% vs. 15.4%). The number of participants with Se levels above the standard was lower in the glaucoma group (3.8%, $n = 4$ vs. 9.2%, $n = 6$). The proportion of participants with standard Zn levels was lower among patients with glaucoma (64.4%) than among control participants (80.0%). A higher proportion of participants had Zn levels below the standard in the glaucoma group than in the control group (35.6% vs. 18.5%). No patient had Zn levels above the standard level in the glaucoma group. However, the Zn level exceeded the standard in one participant of the control group. The proportion of participants with standard TAS levels was over two-fold higher in the glaucoma group than in the control group (69.2% vs. 30.4%). A lower proportion of participants had TAS levels below the standard in the glaucoma group than in the control group (18.3% vs. 48.2%). The number of participants with TAS levels above the standard was also lower in the glaucoma group (12.5%) than in the control group (21.4%). No significant difference was confirmed in participants with below-the-standard/standard/above-the-standard Cu levels (Table 5).

Multiple stepwise regression analysis revealed that 15 dietary habits determined 50% of the serum Se concentration. An increase in Se concentration was significantly associated with the frequent consumption of fish, meat, coffee, milk, and eggs. In contrast, the frequent

Table 5. Comparison of Se, Zn, Cu, and TAS levels between the study groups in relation to reference values.

Variable	Glaucoma group	Control group	p-value
Se			
Low	52 (50.0)	10 (15.4)	< 0.001
Normal	48 (46.2)	49 (75.4)	
High	4 (3.8)	6 (9.2)	
Zn			
Low	37 (35.6)	12 (18.5)	0.014 [†]
Normal	67 (64.4)	52 (80.0)	
High	0 (0.0)	1 (1.5)	
Cu			
Low	14 (13.4)	4 (6.2)	0.312
Normal	84 (80.8)	56 (86.2)	
High	6 (5.8)	5 (7.7)	
TAS			
Low	19 (18.3)	27 (48.2)	< 0.001
Normal	72 (69.2)	17 (30.4)	
High	13 (12.5)	12 (21.4)	

Notes: Data were compared using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test[†]. TAS, total antioxidant status

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t005>

consumption of beer, bacon, lard, white bread, and potatoes was associated with a decrease in Se levels. Serum Zn concentration was influenced by 15 dietary habits up to 42%, with positive effects associated with frequent consumption of ham, offal, potatoes, and milk, whereas vegetable oil and raw vegetables had a negative effect. According to the analysis, the consumption frequency of five selected food products explain 38% of the variation in Cu concentration in your study population. Bacon, lard, potatoes, grits, and rice had a negative effect; however, frequent consumption of fruits was associated with positive effects on serum Cu concentration. Moreover, serum TAS concentration was influenced by 12 dietary habits up to 13%, and frequent consumption of margarine significantly decreased serum TAS levels (S1 Table). We did not observe notable variations in the serum concentrations of these elements in patients with different types of glaucoma. The determined serum levels were not significantly different among patients with different types of glaucoma (Table 6).

Table 6. Comparison of Se, Zn, Cu, and TAS levels and Cu/Zn ratio between glaucoma types.

Variable	POAG (n = 58)		PEXG (n = 16)		PACG (n = 17)		Other types (n = 7)		p
	Mean ± SD	Median (Q1; Q3)	Mean ± SD	Median (Q1; Q3)	Mean ± SD	Median (Q1; Q3)	Mean ± SD	Median (Q1; Q3)	
Se, mg/L	66.44 ± 17.37	63.74 (55.42; 75.97)	76.40 ± 18.53	71.05 (63.23; 81.46)	72.73 ± 17.14	72.81 (59.88; 83.02)	67.63 ± 11.38	66.91 (59.78; 76.19)	0.175
Zn, mg/L	0.77 ± 0.14	0.76 (0.68; 0.85)	0.74 ± 0.09	0.77 (0.70; 0.81)	0.76 ± 0.09	0.76 (0.71; 0.82)	0.77 ± 0.11	0.75 (0.71; 0.82)	0.912
Cu, mg/L	1.05 ± 0.36	1.02 (0.83; 1.28)	1.22 ± 0.32	1.17 (1.05; 1.45)	1.03 ± 0.28	1.07 (0.92; 1.17)	1.17 ± 0.30	1.16 (0.99; 1.26)	0.281
Cu/Zn, molar ratio	1.45 ± 0.55	1.38 (1.02; 1.79)	1.72 ± 0.56	1.61 (1.38; 1.94)	1.42 ± 0.41	1.47 (1.20; 1.71)	1.56 ± 0.35	1.67 (1.28; 1.79)	0.263
TAS, mmol/L	1.53 ± 0.25	1.52 (1.40; 1.65)	1.53 ± 0.28	1.55 (1.42; 1.64)	1.49 ± 0.35	1.58 (1.43; 1.64)	1.51 ± 0.17	1.50 (1.45; 1.65)	0.977 [†]

Notes: POAG, primary open angle glaucoma; PEXG, pseudoexfoliation glaucoma; PACG, primary angle-closure glaucoma; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation. Data were compared with ANOVA or Kruskal-Wallis test[†].

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t006>

Table 7. Relationship between the frequency of fish consumption and the serum concentration of selenium in patients with glaucoma.

Fish consumption frequency	Number of patients with glaucoma	Concentration of selenium in serum ($\mu\text{g/L}$)	p
Frequent (more than once a week)	51	74.92 \pm 17.49	< 0.005*
Seldom (less or equal to once a week)	53	64.87 \pm 13.40	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301511.t007>

In the glaucoma group, the effect of fish consumption as a source of selenium was statistically significant; patients who consumed fish more frequently had higher selenium levels compared to those who consumed fish less frequently (without considering other dietary factors), [Table 7](#).

Discussion

In our research, study participants with glaucoma had considerably lower Se and Zn serum levels along with a noticeably higher Cu/Zn ratio than healthy study participants. Additionally, our findings highlight the effects of dietary choices on the serum concentrations of these elements. These shifts in elemental concentrations are closely linked to disturbances in antioxidant enzyme function. Such disturbances can increase OS, which may be pivotal in glaucoma development.

The primary approach for treating glaucoma involves interventions for lowering IOP using a combination of topical medications, laser therapy, and surgical procedures. Nevertheless, in certain instances, the disease continues to advance despite successfully lowering the IOP. Consequently, potential non-IOP-related risk factors associated with glaucoma and the mechanisms underlying RGC degeneration have been explored. Previously identified risk factors include genetics, mitochondrial impairment, vascular dysregulation, and OS [13].

OS is characterized by an imbalance between ROS production and antioxidant defenses. ROS, including superoxide anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical (HO^{\bullet}), are byproducts of the mitochondrial cellular metabolism of oxygen. Furthermore, ROS can originate from external sources, including exposure to light radiation, environmental contaminants, xenobiotics, ozone, cigarette smoke, and other factors. Low ROS levels regulate signaling pathways that influence normal physiological and biological reactions [14].

Excessive ROS production decreases adenosine triphosphate synthesis but increases the oxidation of proteins, lipids, and DNA. These mechanisms promote OS, ultimately leading to cell membrane damage, which triggers apoptosis. This process is particularly important in tissues of the central nervous and visual systems, which depend heavily on mitochondrial aerobic energy production. In healthy physiological states, a well-functioning antioxidant system that includes enzymes such as superoxide dismutase and glutathione effectively neutralizes ROS [15].

In the early stages of POAG, reduced blood flow and oxygen delivery to the optic nerve head owing to high IOP have been hypothesized to result in mitochondrial dysfunction, thereby increasing ROS production and promoting OS. These events can trigger inflammatory processes in the eye. This sequence of events and chronic inflammation may damage RGCs, subsequently causing progressive vision loss typically associated with glaucoma [15].

OS has three primary effects on glaucoma. First, it increases IOP by modifying the trabecular meshwork and obstructing the outflow of aqueous humor. Second, it interferes with the self-regulation of blood flow to the optic nerve by affecting the blood vessels. Finally, individuals with diminished antioxidative mechanisms in the eye are at a greater risk of experiencing systemic OS, previously documented as being capable of causing RGC death [13].

In the context of glaucoma development, trace element levels, such as Se, Zn, Cu, manganese, chromium, cobalt, and molybdenum, fluctuate. These elements are crucial in upholding

the equilibrium between pro-oxidative and antioxidative processes owing to their antioxidative properties. They function as cofactors and are found in the prosthetic groups of numerous enzymes [7].

Selenium

Se, a crucial trace element, is a component of essential antioxidants. Its unique redox properties, associated with selenocysteine, are utilized by antioxidant enzymes such as glutathione peroxidases (GPx), thioredoxin reductases, and iodothyronine deiodinases. GPx is crucial in preserving membrane integrity by reducing the levels of ROS metabolites [16].

Several studies have established a relationship between Se levels and glaucoma development [17, 18]. However, no universally accepted Se level serves as a diagnostic or predictive marker for glaucoma. In a study by Bruhn et al., Se levels in the blood plasma and aqueous humor were compared between individuals with and without POAG. The research by these authors identified an association between a high plasma Se concentration and glaucoma [17]. In contrast to the study by Bruhn et al., male and female patients with glaucoma in our study had significantly lower serum Se levels compared to the control group. The factors contributing to these discrepancies could be racial differences. The patients in Bruhn et al. were predominantly of Hispanic ethnicity, comprising almost 80% of their study population. In contrast, our study consisted entirely of individuals of Caucasian ethnicity. The poorer dietary habits regarding selenium intake in our population compared to those of the Hispanic population in Bruhn et al. may have influenced the study results. Moreover, soils in Poland are considerably deficient in total selenium content. These might be factors contributing to the observed differences between those two studies. The serum Se concentration was determined based on the Se absorbed through daily dietary intake. The serum selenium concentration was influenced by 15 specific dietary habits, which collectively accounted for 50% of the variation. Regular fish, meat, coffee, milk, and egg consumption increased Se concentrations. In line with these findings, Kieliszek and Błażejczak demonstrated that food products with high Se content include meat, fish, offal, and cereals [19].

Despite incorporating selenium-rich products into the diet of patients with glaucoma, their serum Se levels remained low. This could be attributed to the variability in Se content, which is influenced by factors such as soil conditions. As mentioned above, the soils in Poland are considerably deficient in total Se content, not exceeding 0.5 mg/kg s.m. For the Podlaskie Voivodeship where the study population resided, it is even only 0.06–0.4 mg/kg s.m. Furthermore, research has been conducted in Poland since the 1980s to determine the content of this element in biological samples (blood serum and urine), with tests being conducted approximately every 10 years. From 1981 to 1999, a two-fold decrease in serum Se concentration was observed in all age groups that underwent the tests. For instance, a decrease in blood serum Se concentration was observed in non-pregnant women, decreasing from $95 \pm 13 \mu\text{g/L}$ in 1981 to $54 \pm 12 \mu\text{g/L}$ in 1999. However, the standard range of Se concentration for adults is optimal for the activity of serum GPx, is 66–104 $\mu\text{g/L}$. We hypothesize that the previously observed decrease in Se bioavailability in our study area may have led to a consequent decrease in Se levels in the agricultural and animal products consumed by our study population.

Se absorption from foods is also influenced by dietary elements, such as fat, protein, and the presence of heavy metals [20]. Moreover, consuming beer, beverages, lard, white bread, and potatoes leads to decreased serum Se levels.

Numerous studies have described the serum levels of Se in smokers and non-smokers. Luty-Frackiewicz et al. [21] described the dietary habits of the population in Silesia and observed a decrease in Se levels in the serum of smokers compared to that of non-smokers;

however, these authors did not observe a significant difference between these groups. Some reports described equal serum Se levels in smoking and non-smoking groups [16, 22], whereas other studies reported significant group differences [17, 23]. In our study, a significant difference in Se levels between smokers and non-smokers was observed. This can be explained based on the work of Luty-Frackiewicz et al., who suggested that smokers may require an increased intake of vitamins and nutrients by approximately 40%, which could influence the significant deficiencies in Se levels [21]. This in turn can be explained by the greater OS in smokers caused by increased exposure to toxic elements (such as Cd and Pb) due to smoking cigarettes. Selenium has a detoxifying effect when exposed to toxic elements and may be washed out faster in comparison to non-smokers.

Zinc

Zn, an essential micronutrient, is crucially involved in the active sites of approximately 300 enzymes and is integral to numerous signaling pathways. It is widely recognized for its antioxidant properties and its role in eliminating superoxide radicals [7].

In our study, we observed lower serum concentrations of Zn in female and male participants with glaucoma than in healthy controls. A decrease in the serum concentration of Zn can disrupt antioxidant defense mechanisms and its ability to maintain cellular integrity, resulting in increased OS, which is considered to contribute to glaucoma development. Akyol et al. examined Zn and Cu levels in the serum and aqueous humor of individuals with glaucoma and cataracts. The glaucoma group had the highest Cu concentration, and a notable negative correlation was observed between the Zn and Cu levels in the serum of patients with glaucoma. This suggests that elevated Cu and reduced Zn levels may be significant factors in patients with glaucoma [24].

According to our research findings, 15 nutritional factors collectively accounted for 42% of the variation in serum Zn concentration. Notably, the regular intake of ham, offal, and potatoes has been positively associated with higher serum Zn levels. Meat products are a good source of Zn because they contain complete proteins that can increase Zn bioavailability. Conversely, the consumption of vegetable oil and raw vegetables may be linked to a significant decrease in serum Zn concentration because plant products contain dietary fiber and phytates, which reduce Zn bioavailability.

Copper

Cu is typically acknowledged for its antioxidant functions in human metabolism and is essential in several critical processes, such as ROS detoxification, energy metabolism, Fe absorption, and cellular signaling. The biological role of Cu is intricately linked to its participation in the structures and activities of various enzymes, including Cu/Zn superoxide dismutase, β -dopamine hydroxylase, cytochrome c, tyrosinase, ceruloplasmin, hephaestin, and lysyl oxidase. Cu Zn superoxide dismutase demonstrates antioxidant capabilities by effectively neutralizing superoxide radicals and is crucial in controlling apoptotic signaling and mitigating OS [7, 25].

In our study, the serum Cu concentration of patients with glaucoma did not vary significantly from that of the control group. However, the glaucoma group exhibited an elevated Cu/Zn ratio compared to the control group. A high Cu/Zn ratio has been observed in older adults, particularly in those with neurodegenerative disorders, including glaucoma. Furthermore, an elevated Cu/Zn ratio is associated with an increased risk of cardiovascular-related mortality, malignancy, and all-cause mortality in older adults [26].

We observed a significant decrease in serum Cu levels in male and female patients with glaucoma compared to sex-matched healthy controls. Numerous reports have suggested a protective role of Cu as a metabolic antioxidant.

TAS

OS can be evaluated using various biomarkers, and multiple methods have been developed to measure total oxidative capacity by assessing each antioxidant component individually. TAS is a comprehensive measure aimed at describing the balance between pro-oxidants and antioxidants in the plasma. Studies have revealed reduced serum TAS levels in patients with glaucoma [27].

In the current study, we did not observe significant differences in serum TAS levels of patients with glaucoma compared to those of participants in the control group. Therefore, dietary habits may have limited direct effects on serum TAS levels. We included 12 dietary factors in the regression model, and only frequent consumption of margarine had a significant negative effect, leading to a decrease in serum TAS levels. Consuming saturated fat-rich foods, such as margarine, can contribute to the onset of metabolic complications. This includes an increased production of ROS, which results in increased OS [28].

Pathophysiological differences between POAG, PEXG, and PACG

Glaucoma is a disease of multifactorial etiology. Under physiological conditions, aqueous humor flows from the posterior to the anterior eye chamber and is then drained via outflow pathways including the trabecular meshwork, choroidal-scleral pathway, and the iris. In POAG, the outflow of the aqueous humor is hindered due to increased resistance at the level of these outflow tracts. One of the most common causes of secondary open-angle glaucoma is PEXG, associated with the deposition of protein-like material within the anterior segment of the eye, especially in the iridocorneal angle and lens capsule. In PACG, the peripheral part of the iris overlaps the trabecular meshwork, blocking the outflow of the aqueous humor. Although, we hypothesized possible effects of trace element concentrations on specific glaucoma types, our study revealed no significant differences.

Conclusions

The studied microelements may be pivotal in modulating the activity of critical antioxidant enzymes associated with glaucoma, influencing various processes, including programmed cell death, inflammatory responses, OS, and neuroprotection. Dietary pattern modification can influence the levels of serum elements, thus providing opportunities to prevent the occurrence of glaucoma in high-risk patients. We emphasize that examining serum levels of microelements can provide valuable insights into the biochemical profile of glaucomatous eye changes, offering new low-cost opportunities for early prevention and functional, supportive treatments. The results obtained in this project may help provide better advice on dietary adjustment, thereby supporting treatment and slowing glaucoma progression. We believe that this study serves as a basis for considering personalized nutritional therapy for the prevention and supportive treatment of patients with early-stage glaucoma. However, the aforementioned results should be further investigated in a significantly larger study population and tailored to region-specific dietary habits. Further studies are needed to identify the cutoff values of microelement concentrations that distinguish between various types of glaucoma and their potential as pharmacotherapy effectiveness markers.

Supporting information

S1 Table. Relationships between frequency of food product consumption and serum Se, Cu, Zn, and TAS levels according to multiple stepwise regression analysis.
(DOCX)

S1 File. Certificate of English language editing.
(PDF)

S2 File. Dataset used to statistical analysis.
(DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank Editage for English language editing ([S1 File](#)).

Author Contributions

Conceptualization: Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

Data curation: Izabela Zawadzka, Maryla Młynarczyk, Martyna Falkowska, Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

Formal analysis: Izabela Zawadzka, Maryla Młynarczyk, Martyna Falkowska, Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

Investigation: Izabela Zawadzka, Maryla Młynarczyk, Joanna Konopińska.

Methodology: Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

Project administration: Joanna Konopińska.

Resources: Katarzyna Socha.

Supervision: Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

Validation: Joanna Konopińska.

Writing – original draft: Izabela Zawadzka.

Writing – review & editing: Katarzyna Socha, Joanna Konopińska.

References

1. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Troshina AA, Gulyaeva NV. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Mol Vis.* 2022; 28: 39–47. PMID: [35656168](#)
2. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am.* 2021; 105: 493–510. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.004> PMID: [33926643](#)
3. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121: 2081–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013> PMID: [24974815](#)
4. Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: From biogenesis to functional networks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20: 267–284. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0092-0> PMID: [30626975](#)
5. McAllister BB, Dyck RH. Zinc transporter 3 (ZnT3) and vesicular zinc in central nervous system function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 80: 329–350. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.006> PMID: [28624432](#)
6. Socha K, Klimiuk K, Naliwajko SK, Soroczyńska J, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, et al. Dietary habits, selenium, copper, zinc and total antioxidant status in serum in relation to cognitive

- functions of patients with Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2021; 13: 287. <https://doi.org/10.3390/nu13020287> PMID: 33498452
7. Kamińska A, Romano GL, Rejda R, Zweifel S, Fiedorowicz M, Rejda M, et al. Influence of trace elements on neurodegenerative diseases of the eye—the glaucoma model. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 4323. <https://doi.org/10.3390/ijms22094323> PMID: 33919241
 8. Gye HJ, Kim JM, Yoo C, Shim SH, Won YS, Sung KC, et al. Relationship between high serum ferritin level and glaucoma in a South Korean population: the Kangbuk Samsung health study. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 1703–1707. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307678> PMID: 27030280
 9. Mirończuk A, Kapica-Topczewska K, Socha K, Soroczyńska J, Jamiolkowski J, Kulakowska A, et al. Selenium, copper, zinc concentrations and Cu/Zn, Cu/Se molar ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in Northeastern Poland—A new insight into stroke pathophysiology. *Nutrients*. 2021; 13: 2139. <https://doi.org/10.3390/nu13072139> PMID: 34206577
 10. Socha K, Karpińska E, Kochanowicz J, Soroczyńska J, Jakoniuk M, Wilkiel M, et al. Dietary habits; concentration of copper, zinc, and Cu-to-Zn ratio in serum and ability status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutrition*. 2017; 39–40: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.03.009> PMID: 28606574
 11. Dembińska-Kiec A, Naskalski J. [Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej] (in Polish). 4th ed. Wrocław Poland: Edra Urban & Partner; 2017. p. 23.
 12. Młynarczyk M, Falkowska M, Micun Z, Obuchowska I, Kochanowicz J, Socha K, et al. Diet, oxidative stress, and blood serum nutrients in various types of glaucoma: A systematic review. *Nutrients*. 2022; 14: 1421. <https://doi.org/10.3390/nu14071421> PMID: 35406033
 13. Himori N, Inoue Yanagimachi M, Omodaka K, Shiga Y, Tsuda S, Kunikata H, et al. The effect of dietary antioxidant supplementation in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2021; 15: 2293–2300. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S314288> PMID: 34113073
 14. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. 2014; 24: R453–R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034> PMID: 24845678
 15. Pinazo-Durán MD, Zandón-Moreno V, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res*. 2015; 220: 127–153. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.06.001> PMID: 26497788
 16. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med*. 2005; 26: 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.004> PMID: 16105679
 17. Bruhn RL, Stamer WD, Herrygers LA, Levine JM, Noecker RJ. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humor. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 1155–1158. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.125997> PMID: 18556426
 18. Lucio M, Fick A, Michalke B, Laemmer R, Hosari S, Hohberger B. Serum selenium levels in glaucoma: a pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022; 239: 326–330. <https://doi.org/10.1055/a-1333-2816> PMID: 33607688
 19. Kieliszek M, Błażej S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. *Molecules*. 2016; 21: 609. <https://doi.org/10.3390/molecules21050609> PMID: 27171069
 20. Kieliszek M. Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*. 2019; 24: 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298> PMID: 30987088
 21. Luty-Frackiewicz A, Jethon Z, Januszewska L. Effect of smoking and alcohol consumption on the serum selenium level of Lower Silesian population. *Sci Total Environ*. 2002; 285: 89–95. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)00898-1](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(01)00898-1) PMID: 11874051
 22. Selenium Alexander J. In: Bock G, Goode J, editors. *Dietary supplements and health*. Novartis Foundation; 2007. pp. 143–153. <https://doi.org/10.1002/9780470319444.ch10>
 23. Pot SA, Chandler HL, Colitz CM, Bentley E, Dubielzig RR, Mosley TS, et al. Selenium functionalized intraocular lenses inhibit posterior capsule opacification in an ex vivo canine lens capsular bag assay. *Exp Eye Res*. 2009; 89: 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.06.016> PMID: 19583956
 24. Akyol N, Değer O, Keha EE, Kılıç S. Aqueous humor and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br J Ophthalmol*. 1990; 74: 661–662. <https://doi.org/10.1136/bjo.74.11.661> PMID: 2223702
 25. Perera NCN, Godahewa GI, Lee J. Copper-zinc-superoxide dismutase (CuZnSOD), an antioxidant gene from seahorse (*Hippocampus abdominalis*); molecular cloning, sequence characterization, antioxidant activity and potential peroxidation function of its recombinant protein. *Fish Shellfish Immunol*. 2016; 57: 386–399. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.08.052> PMID: 27586662
 26. Hohberger B, Chaudhri MA, Michalke B, Lucio M, Nowomiejska K, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 45: 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.003> PMID: 29173472

27. Mousa A, Kondkar AA, Al-Obeidan SA, Azad TA, Sultan T, Osman E, et al. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. *Saudi Med J*. 2015; 36: 671–677. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.6.10697> PMID: 25987108
28. Cremonini E, Fraga CG, Oteiza PI. (-)-Epicatechin in the control of glucose homeostasis: Involvement of redox-regulated mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2019; 130: 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.010> PMID: 30447350

15. Streszczenie w języku polskim

Jaskra jest przewlekłą neuropatią nerwu wzrokowego, prowadzącą do stopniowej utraty komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów, która powoduje nieodwracalne zmiany strukturalne tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych siatkówki. Jest jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej utraty widzenia na świecie. Patogeneza jaskry jest złożona i wieloczynnikowa, a jedynym potwierdzonym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, intraocular pressure).

Nowe doniesienia naukowe sugerują, iż w patogenezie jaskry istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny (OS, oxidative stress) wynikający z braku równowagi między syntezą reaktywnych form tlenu (ROS, reactive oxygen species) a zdolnością systemów antyoksydacyjnych do ich neutralizacji. Odpowiednie stężenia kluczowych pierwiastków w osoczu krwi, takich jak selen (Se, selenium), cynk (Zn, zinc) i miedź (Cu, copper), które są istotne dla biosyntezy enzymów antyoksydacyjnych, mogą wpływać na obniżenie poziomu ROS, a tym samym zmniejszać OS.

Niniejsza praca doktorska bazuje na dwóch istotnych publikacjach. Pierwsza z nich to praca przeglądowa, w której szczegółowo omówiono zastosowanie nowoczesnej technologii obrazowania, jaką jest optyczna koherentna tomografia (OCT, optical coherence tomography), w diagnostyce jaskry. Badanie to zrewolucjonizowało sposób diagnozowania oraz leczenia pacjentów z jaskrą dzięki umożliwieniu dokładnej oceny zmian strukturalnych siatkówki i nerwu wzrokowego, co pozwala na wczesne wykrycie choroby oraz wdrożenie leczenia na odpowiednim etapie, co znacznie poprawia rokowanie pacjentów. Technologia OCT jest nieustannie udoskonalana, a nowe algorytmy i techniki obrazowania regularnie wprowadzane są do praktyki klinicznej, co stale podnosi jej efektywność diagnostyczną.

Leczenie jaskry stanowi istotne wyzwanie kliniczne, ponieważ mimo zastosowania zaawansowanych metod terapeutycznych obniżających IOP, u części pacjentów z jaskrą obserwuje się dalszą progresję neuropatii nerwu wzrokowego. W związku z tym coraz większą uwagę poświęca się poszukiwaniu dodatkowych strategii wspomagających leczenie jaskry.

Celem pracy było zbadanie potencjalnego wpływu czynników żywieniowych oraz identyfikacja mikroelementów, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie jaskry. Wyniki tych badań mogą przyczynić się do opracowania nowych, bardziej skutecznych strategii terapeutycznych, wspomagających tradycyjne metody leczenia tej choroby.

Było to jednośrodkowe, prospektywne badanie przeprowadzone w Klinice Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Włączono do niego 104 pacjentów (70 kobiet i 34 mężczyzn) z rozpoznaniem jaskry, zakwalifikowanych do planowej operacji przeciwjaskrowej. U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie okulistyczne obejmujące ocenę ostrości widzenia, refrakcję, pomiar IOP, ocenę przedniego oraz tylnego odcinka gałki ocznej. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego stopień zaawansowania jaskry oceniano w oparciu o wyniki gonioskopii, OCT oraz pola widzenia. Grupę porównawczą stanowiło 65 zdrowych osób o podobnym rozkładzie co do wieku i płci.

Badanie wykazało, że u pacjentów z jaskrą stężenie Se i Zn w surowicy krwi było istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast stosunek molowy Cu/Zn był podwyższony. Ponadto, wykazano, że u palących pacjentów z jaskrą stężenie Se w surowicy krwi było znacznie niższe niż u pacjentów niepalących, co wskazuje na potencjalny wpływ stylu życia na

poziom kluczowych mikroelementów. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w stężeniu Cu oraz całkowitym statusie antyoksydacyjnym (TAS, total antioxidant status) w surowicy krwi między pacjentami z jaskrą a grupą kontrolną. Ponadto, nie wykazano różnic w stężeniach pierwiastków i TAS w surowicy krwi pomiędzy pacjentami z różnymi typami jaskry.

Badania ankietowe wykazało, że spożywanie określonych grup produktów spożywczych przez pacjentów z jaskrą wpływa na stężenie Se, Zn, Cu oraz TAS w surowicy krwi. W związku z tym, wprowadzenie modyfikacji strategii żywieniowych uwzględniającej uzupełnienie niedoborów wybranych mikroelementów o właściwościach antyoksydacyjnych mogą odegrać istotną rolę nie tylko w profilaktyce jaskry u osób z grupy wysokiego ryzyka, ale także w leczeniu pacjentów we wczesnych stadiach choroby.

Podsumowując, wyniki badania sugerują istnienie związku między nawykami żywieniowymi i stężeniem wybranych pierwiastków w surowicy krwi a występowaniem jaskry, co otwiera perspektywę dalszych badań nad wpływem diety i mikroelementów na rozwój choroby. Integracja modyfikacji żywieniowych z tradycyjnymi metodami leczenia może stanowić cenne wsparcie terapeutyczne dla pacjentów z jaskrą.

16. Streszczenie w języku angielskim

Glaucoma is a chronic optic neuropathy characterized by the progressive loss of retinal ganglion cells and their axons, leading to irreversible structural damage to the optic nerve head and the retinal nerve fiber layer. It remains one of the leading causes of permanent vision loss worldwide. The pathogenesis of glaucoma is complex and multifactorial, with elevated intraocular pressure (IOP) being the only well-established modifiable risk factor.

Recent scientific reports suggest that oxidative stress (OS), resulting from an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the ability of antioxidant systems to neutralize them, plays a significant role in the pathogenesis of glaucoma. Appropriate plasma concentrations of key elements such as selenium (Se), zinc (Zn), and copper (Cu), which are essential for the biosynthesis of antioxidant enzymes, may contribute to reducing ROS levels and, consequently, mitigating OS.

This doctoral dissertation is based on two significant publications. The first is a review paper that provides a detailed discussion on the application of modern imaging technology, optical coherence tomography (OCT), in glaucoma diagnostics. This technology has revolutionized the diagnosis and management of glaucoma by enabling precise assessment of structural changes in the retina and optic nerve. Early detection of the disease and timely initiation of treatment significantly improve patient outcomes. OCT technology continues to advance, with new algorithms and imaging techniques regularly introduced into clinical practice, further enhancing its diagnostic efficiency.

Glaucoma treatment remains a significant clinical challenge. Despite the use of advanced therapeutic methods to lower IOP, some patients experience progressive optic neuropathy. As a result, increasing attention is being directed toward identifying additional strategies to support glaucoma management.

The aim of this study was to investigate the potential impact of dietary factors and identify micronutrients that may play a significant role in the pathogenesis of glaucoma. The findings of this research could contribute to the development of new, more effective therapeutic strategies to complement traditional treatment methods.

This was a single-center, prospective study conducted at the Department of Ophthalmology, University Clinical Hospital in Białystok. A total of 104 patients (70 women and 34 men) diagnosed with glaucoma and scheduled for planned glaucoma surgery were included. All patients underwent a detailed ophthalmologic examination, including assessments of visual acuity, refraction, IOP measurement, and evaluation of the anterior and posterior segments of the eye. According to the guidelines of the European Glaucoma Society, the stage of glaucoma was determined based on gonioscopy, OCT, and visual field results. The control group consisted of 65 healthy individuals with a comparable distribution of age and sex.

The study revealed that serum concentrations of Se and Zn were significantly lower in patients with glaucoma compared to the control group, while the molar ratio of copper to zinc (Cu/Zn) was elevated. Additionally, it was found that serum Se levels were significantly lower in smoking patients with glaucoma compared to non-smoking patients, suggesting a potential influence of lifestyle on the levels of key micronutrients. No significant differences were observed in serum Cu concentrations or total antioxidant status (TAS) between glaucoma patients and the control group. Moreover, no differences in serum element concentrations or TAS were identified between patients with different types of glaucoma.

Survey-based research has demonstrated that the consumption of specific food groups by patients with glaucoma affects the serum concentrations of Se, Zn, Cu and TAS. Consequently, implementing dietary modifications that address deficiencies in selected micronutrients with antioxidant properties may play a significant role not only in the prevention of glaucoma among high-risk individuals but also in the treatment of patients in the early stages of the disease.

In summary, the results of the study suggest a relationship between dietary habits and the concentration of selected elements in blood serum and the occurrence of glaucoma, which opens the prospect of further research on the influence of diet and microelements on the development of the disease. Integrating dietary interventions with conventional treatment may offer valuable therapeutic support for glaucoma patients.

17. Piśmiennictwo

1. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Mar 27;117(13):225-234. doi: 10.3238/arztebl.2020.0225. PMID: 32343668; PMCID: PMC7196841.
2. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician.* 2016 Apr 15;93(8):668-74. PMID: 27175839.
3. Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. *Annu Rev Vis Sci.* 2021 Sep 15;7:693-726. doi: 10.1146/annurev-vision-100419-111350. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34242054; PMCID: PMC9184968.
4. Dietze J, Blair K, Zeppieri M, Havens SJ. Glaucoma. 2024 Mar 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.* PMID: 30855805.
5. Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2016 May 11;6:25792. doi: 10.1038/srep25792. PMID: 27165400; PMCID: PMC4863173.
6. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res.* 2015;220:127-53. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.06.001. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26497788.
7. Kamińska A, Romano GL, Rejdak R, Zweifel S, Fiedorowicz M, Rejdak M, Bajka A, Amato R, Bucolo C, Avitabile T, Drago F, Toro MD. Influence of Trace Elements on Neurodegenerative Diseases of The Eye-The Glaucoma Model. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4323. doi: 10.3390/ijms22094323. PMID: 33919241; PMCID: PMC8122456.
8. Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Aug 17;96(17):9944-8. doi: 10.1073/pnas.96.17.9944. PMID: 10449799; PMCID: PMC22315.
9. Barthelmes J, Nägele MP, Ludovici V, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J.* 2017 Jun 6;8(2):99-109. doi: 10.1007/s13167-017-0099-1. PMID: 28824736; PMCID: PMC5545991.
10. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 12;360(11):1113-24. doi: 10.1056/NEJMra0804630. PMID: 19279343; PMCID: PMC3700399.
11. Tabatabaei SM, Fakhraie G, Ansari S, Hamzeh N, Safizadeh M, Beikmarzehei A. Plateau Iris: A Review. *J Curr Ophthalmol.* 2023 Aug 11;35(1):11-16. doi: 10.4103/joco.joco_319_22. PMID: 37680292; PMCID: PMC10481971.
12. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020 Mar 11;9(3):761. doi: 10.3390/jcm9030761. PMID: 32168880; PMCID: PMC7141380.

13. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.
14. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):218-227.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.016. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23768651; PMCID: PMC3720683.
15. Mahabadi N, Zeppieri M, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. 2024 Mar 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28722917.
16. Park K, Kim J, Lee J. A deep learning approach to predict visual field using optical coherence tomography. *PLoS One*. 2020 Jul 6;15(7):e0234902. doi: 10.1371/journal.pone.0234902. PMID: 32628672; PMCID: PMC7337305.
17. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, Yokoyama Y, Omodaka K, Kunikata H, Yasui T, Kato K, Kurashima H, Miyamoto E, Hashimoto M, Nakazawa T. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): Predicting Visual Field Progression With Basal Optic Nerve Head Blood Flow in Normotensive PPG Eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Jan 23;7(1):11. doi: 10.1167/tvst.7.1.11. PMID: 29372113; PMCID: PMC5782826.
18. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT556-67. doi: 10.1167/iovs.16-19933. PMID: 27537415; PMCID: PMC4991023.
19. Mansouri K, Nuyen B, N Weinreb R. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices*. 2013 Sep;10(5):621-8. doi: 10.1586/17434440.2013.827505. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23972075.
20. Nolan WP, See JL, Chew PT, Friedman DS, Smith SD, Radhakrishnan S, Zheng C, Foster PJ, Aung T. Detection of primary angle closure using anterior segment optical coherence tomography in Asian eyes. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):33-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.073. Epub 2006 Oct 27. PMID: 17070597.
21. Saini C, Shen LQ: Monitoring glaucoma progression with OCT. *Glaucoma specialists discuss how to get the most out of this technology*.2020 May 6
22. Bussel II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98 Suppl 2(Suppl 2):ii15-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304326. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357497; PMCID: PMC4208340.
23. Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 13;54(5):3417-25. doi: 10.1167/iovs.13-11676. PMID: 23532529; PMCID: PMC3653374.
24. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012 Dec 1;3(12):3127-37. doi: 10.1364/BOE.3.003127. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23243564; PMCID: PMC3521313.
25. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattley DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Optical coherence tomography

- angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1322-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24629312; PMCID: PMC4082728.
26. Holló G. Optical coherence tomography angiography in glaucoma: analysis of the vessel density-visual field sensitivity relationship. *Ann Transl Med*. 2020 Sep;8(18):1203. doi: 10.21037/atm.2020.03.187. PMID: 33241052; PMCID: PMC7576041.
27. Buffault J, Brignole-Baudouin F, Reboussin É, Kessal K, Labbé A, Mélik Parsadaniantz S, Baudouin C. The Dual Effect of Rho-Kinase Inhibition on Trabecular Meshwork Cells Cytoskeleton and Extracellular Matrix in an In Vitro Model of Glaucoma. *J Clin Med*. 2022 Feb 15;11(4):1001. doi: 10.3390/jcm11041001. PMID: 35207274; PMCID: PMC8877133.
28. Walters TR, Kothe AC, Boyer JL, Usner DW, Lopez K, Duquesroix B, Fechtner RD, Navratil T. A Randomized, Controlled Comparison of NCX 470 (0.021%, 0.042%, and 0.065%) and Latanoprost 0.005% in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The Dolomites Study. *J Glaucoma*. 2022 Jun 1;31(6):382-391. doi: 10.1097/IJG.0000000000002030. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35394456; PMCID: PMC9148672.
29. Zhou R, Sun Y, Chen H, Sha S, He M, Wang W. Laser Trabeculoplasty for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2021 Sep;229:301-313. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.046. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32888900.
30. Muralidharan S, Kumar S, Ichhpujani P, Dhillon HK. Quality of life in glaucoma patients: Comparison of medical therapy, trabeculectomy, and glaucoma drainage device surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Dec;70(12):4206-4211. doi: 10.4103/ijo.IJO_667_22. PMID: 36453315; PMCID: PMC9940576.
31. Brusini P, Papa V, Zeppieri M. Canaloplasty in Pseudoexfoliation Glaucoma. Can It Still Be Considered a Good Choice? *J Clin Med*. 2022 Apr 30;11(9):2532. doi: 10.3390/jcm11092532. PMID: 35566656; PMCID: PMC9105440.
32. Rojananuangkit K, Jiaranaisilawong P, Rattanaphaithun O, Sathim W. Surgical Outcomes of Glaucoma Drainage Device Implantation in Refractory Glaucoma Patients in Thailand. *Clin Ophthalmol*. 2022 Dec 14;16:4163-4178. doi: 10.2147/OPHTH.S393730. PMID: 36540897; PMCID: PMC9760067.
33. Gurnani B, Tripathy K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery. 2023 Aug 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 35881761.
34. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Aug;38(8):1339-45. doi: 10.1016/j.jcers.2012.03.025. PMID: 22814041.
35. Zawadzka I, Młynarczyk M, Falkowska M, Socha K, Konopińska J. Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma. *PLoS One*. 2024 Apr 2;19(4):e0301511. doi: 10.1371/journal.pone.0301511. PMID: 38564509; PMCID: PMC10986966.
36. Stuart KV, Pasquale LR, Kang JH, Foster PJ, Khawaja AP. Towards modifying the genetic predisposition for glaucoma: An overview of the contribution and interaction of genetic and environmental factors. *Mol Aspects Med*. 2023 Oct;93:101203. doi: 10.1016/j.mam.2023.101203. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37423164; PMCID: PMC10885335.

37. Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2012 May;27(5):385-93. doi: 10.1007/s10654-012-9672-z. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22461101; PMCID: PMC3374099.
38. Braakhuis A, Raman R, Vaghefi E. The Association between Dietary Intake of Antioxidants and Ocular Disease. *Diseases*. 2017 Jan 30;5(1):3. doi: 10.3390/diseases5010003. PMID: 28933356; PMCID: PMC5456332.
39. Yoserizal M, Hirooka K, Yoneda M, Ohno H, Kobuke K, Kawano R, Kiuchi Y. Associations of nutrient intakes with glaucoma among Japanese Americans. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(49):e18314. doi: 10.1097/MD.00000000000018314. PMID: 31804379; PMCID: PMC6919431.
40. Formigari A, Santon A, Irato P. Efficacy of zinc treatment against iron-induced toxicity in rat hepatoma cell line H4-II-E-C3. *Liver Int*. 2007 Feb;27(1):120-7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01389.x. PMID: 17241390.
41. Jünemann AGM, Michalke B, Lucio M, Chaudhri A, Schlötzer-Schrehardt U, Rejdak R, Rękas M, Hohberger B. Aqueous humor selenium level and open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Dec;50:67-72. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.06.010. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30262318.
42. Lipiński P, Starzyński RR, Styś A, Gajowiak A, Staroń R. Metabolizm hemu jako integralny element homeostazy żelaza [Heme metabolism as an integral part of iron homeostasis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Jan 2;68:557-70. Polish. doi: 10.5604/17322693.1102284. PMID: 24864106.
43. Hohberger B, Chaudhri MA, Michalke B, Lucio M, Nowomiejska K, Schlötzer-Schrehardt U, Grieb P, Rejdak R, Jünemann AGM. Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Jan;45:150-155. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.003. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29173472.
44. Kotla NK, Dutta P, Parimi S, Das NK. The Role of Ferritin in Health and Disease: Recent Advances and Understandings. *Metabolites*. 2022 Jun 30;12(7):609. doi: 10.3390/metabo12070609. PMID: 35888733; PMCID: PMC9320524.
45. Gye HJ, Kim JM, Yoo C, Shim SH, Won YS, Sung KC, Lee MY, Park KH. Relationship between high serum ferritin level and glaucoma in a South Korean population: the Kangbuk Samsung health study. *Br J Ophthalmol*. 2016 Dec;100(12):1703-1707. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307678. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27030280.
46. Kumar AR, Kurup PA. Inhibition of membrane Na⁺-K⁺ ATPase activity: a common pathway in central nervous system disorders. *J Assoc Physicians India*. 2002 Mar;50:400-6. PMID: 11922232.
47. Gathwala G. Neuronal protection with magnesium. *Indian J Pediatr*. 2001 May;68(5):417-9. doi: 10.1007/BF02723017. PMID: 11407156.
48. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med*. 2005 Aug-Oct;26(4-5):256-67. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.004. PMID: 16105679.

49. Ramdas WD. The relation between dietary intake and glaucoma: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2018 Sep;96(6):550-556. doi: 10.1111/aos.13662. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29461678.
50. Bruhn RL, Stamer WD, Herrygers LA, Levine JM, Noecker RJ. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humour. *Br J Ophthalmol.* 2009 Sep;93(9):1155-8. doi: 10.1136/bjo.2007.125997. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556426.
51. Kang JH, Willett WC, Rosner BA, Buys E, Wiggs JL, Pasquale LR. Association of Dietary Nitrate Intake With Primary Open-Angle Glaucoma: A Prospective Analysis From the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Mar;134(3):294-303. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5601. PMID: 26767881; PMCID: PMC4966649.
52. Li S, Shao M, Li D, Tang B, Cao W, Sun X. Association of serum uric acid levels with primary open-angle glaucoma: a 5-year case-control study. *Acta Ophthalmol.* 2019 May;97(3):e356-e363. doi: 10.1111/aos.13789. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29673085.
53. Ahmad SS. Coenzyme Q and its role in glaucoma. *Saudi J Ophthalmol.* 2020 Nov 22;34(1):45-49. doi: 10.4103/1319-4534.301299. PMID: 33542987; PMCID: PMC7849852.
54. 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 Jul 19;16:116. doi: 10.1186/s12886-016-0289-y. PMID: 27435453; PMCID: PMC4952063.
55. Ceylan OM, Can Demirdöğen B, Mumcuoğlu T, Aykut O. Evaluation of essential and toxic trace elements in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Biol Trace Elem Res.* 2013 Jun;153(1-3):28-34. doi: 10.1007/s12011-013-9644-5. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23512169.
56. Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hahn HK, Burch RE. Serum levels of selenium, calcium, copper magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *J Nutr.* 1979 Aug;109(8):1432-7. doi: 10.1093/jn/109.8.1432. PMID: 458498.
57. Prabhakaran K, Ghosh D, Chapman GD, Gunasekar PG. Molecular mechanism of manganese exposure-induced dopaminergic toxicity. *Brain Res Bull.* 2008 Jul 1;76(4):361-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.03.004. Epub 2008 Apr 1. PMID: 18502311.
58. Adamus JP, Ruszczyńska A, Wyczalkowska-Tomasik A. Molybdenum's Role as an Essential Element in Enzymes Catabolizing Redox Reactions: A Review. *Biomolecules.* 2024 Jul 19;14(7):869. doi: 10.3390/biom14070869. PMID: 39062583; PMCID: PMC11275037.
59. Khosla PK, Karki DB, Gahlot DK. Retinotoxic effect of zinc, manganese and molybdenum on rabbit retina (an experimental study). *Indian J Ophthalmol.* 1983 Sep;31(5):545-7. PMID: 6671755.
60. Perera NCN, Godahewa GI, Lee J. Copper-zinc-superoxide dismutase (CuZnSOD), an antioxidant gene from seahorse (*Hippocampus abdominalis*); molecular cloning, sequence characterization, antioxidant activity and potential peroxidation function of its recombinant protein. *Fish Shellfish Immunol.* 2016 Oct;57:386-399. doi: 10.1016/j.fsi.2016.08.052. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27586662.

61. Yildirim Z, Uçgun NI, Kiliç N, Gürsel E, Sepici-Dinçel A. Pseudoexfoliation syndrome and trace elements. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1100:207-12. doi: 10.1196/annals.1395.020. PMID: 17460180.
62. Akyol N, Değer O, Keha EE, Kiliç S. Aqueous humour and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br J Ophthalmol.* 1990 Nov;74(11):661-2. doi: 10.1136/bjo.74.11.661. PMID: 2223702; PMCID: PMC1042252.
63. Braet K, Cabooter L, Paemeleire K, Leybaert L. Calcium signal communication in the central nervous system. *Biol Cell.* 2004 Feb;96(1):79-91. doi: 10.1016/j.biocel.2003.10.007. PMID: 15093130.
64. Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011 Mar 10;176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036. Epub 2010 Dec 25. PMID: 21187126; PMCID: PMC3040267.
65. Ganekal S, Dorairaj S, Jhanji V, Kudlu K. Effect of Topical Calcium Channel Blockers on Intraocular Pressure in Steroid-induced Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2014 Jan-Apr;8(1):15-9. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1155. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26997802; PMCID: PMC4741158.
66. Koc H, Kaya F. Relationship between homocysteine levels, anterior chamber depth, and pseudoexfoliation glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Int Ophthalmol.* 2020 Jul;40(7):1731-1737. doi: 10.1007/s10792-020-01341-4. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32212027.
67. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014 May;44(5):480-8. doi: 10.3109/00498254.2013.845705. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24494987.
68. Kang JH, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A prospective study of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014 May;132(5):549-59. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.100. PMID: 24699833; PMCID: PMC4170522.
69. Jung KI, Kim YC, Park CK. Dietary Niacin and Open-Angle Glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients.* 2018 Mar 22;10(4):387. doi: 10.3390/nu10040387. PMID: 29565276; PMCID: PMC5946172.
70. Pang R, Feng S, Cao K, Sun Y, Guo Y, Ma D, Pang CP, Liu X, Qian J, Xie Y, Shi Y, He H, Peng J, Chen C, Cui J, Labisi SA, Zhang Y, Fu Y, Li J, Wan Y, Xin C, Liu H, Zhang Q, Weinreb RN, Wang H, Wang N. Association of serum retinol concentration with normal-tension glaucoma. *Eye (Lond).* 2022 Sep;36(9):1820-1825. doi: 10.1038/s41433-021-01740-6. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34385698; PMCID: PMC9391421.
71. Araie M, Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Jan;30(1):54-71. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.09.002. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20933604.
72. Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H, Kitazawa Y. The effect of nilvadipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 1998 Oct;7(5):301-5. PMID: 9786557.
73. Ou HC, Lee WJ, Lee IT, Chiu TH, Tsai KL, Lin CY, Sheu WH. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced oxidative functional damages in endothelial cells. *J Appl Physiol*

- (1985). 2009 May;106(5):1674-85. doi: 10.1152/jappphysiol.91415.2008. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19228986.
74. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999 Jun;15(3):233-40. doi: 10.1089/jop.1999.15.233. PMID: 10385132.
75. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis.* 2012;18:390-402. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22355250; PMCID: PMC3283204.
76. Downie LE, Vingrys AJ. Oral Omega-3 Supplementation Lowers Intraocular Pressure in Normotensive Adults. *Transl Vis Sci Technol.* 2018 May 1;7(3):1. doi: 10.1167/tvst.7.3.1. PMID: 29736322; PMCID: PMC5931260.
77. Wang YE, Tseng VL, Yu F, Caprioli J, Coleman AL. Association of Dietary Fatty Acid Intake With Glaucoma in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Feb 1;136(2):141-147. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.5702. PMID: 29270632; PMCID: PMC5838715.
78. Lee JY, Kim JM, Lee KY, Kim B, Lee MY, Park KH. Relationships between Obesity, Nutrient Supply and Primary Open Angle Glaucoma in Koreans. *Nutrients.* 2020 Mar 24;12(3):878. doi: 10.3390/nu12030878. PMID: 32214001; PMCID: PMC7146578.
79. Qiu Y, Wei J, Yu J, Li Y, Shao M, Ren J, et al. Association between Serum Potassium with Risk of Onset and Visual Field Progression in Patients with Primary Angle Close Glaucoma: A Cross-Sectional and Prospective Cohort Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2275171. Epub 2022/07/06. pmid:35783194; PubMed Central PMCID: PMC9246612.
80. Chowdhury UR, Bahler CK, Hann CR, Chang M, Resch ZT, Romero MF, et al. ATP-sensitive potassium (KATP) channel activation decreases intraocular pressure in the anterior chamber of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6435-42. Epub 2011/07/12. pmid:21743021; PubMed Central PMCID: PMC3176023
81. Roy Chowdhury U, Bahler CK, Holman BH, Dosa PI, Fautsch MP. Ocular Hypotensive Effects of the ATP-Sensitive Potassium Channel Opener Cromakalim in Human and Murine Experimental Model Systems. *PLoS One.* 2015 Nov 4;10(11):e0141783. doi: 10.1371/journal.pone.0141783. Erratum in: *PLoS One.* 2015 Dec 15;10(12):e0144791. doi: 10.1371/journal.pone.0144791. PMID: 26535899; PMCID: PMC4633217.
82. Li S, Shao M, Li Y, Li X, Wan Y, Sun X, Cao W. Relationship between Oxidative Stress Biomarkers and Visual Field Progression in Patients with Primary Angle Closure Glaucoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Aug 5;2020:2701539. doi: 10.1155/2020/2701539. PMID: 32831992; PMCID: PMC7428947.
83. Li S, Shao M, Tang B, Zhang A, Cao W, Sun X. The association between serum uric acid and glaucoma severity in primary angle closure glaucoma: a retrospective case-control study. *Oncotarget.* 2017 Jan 10;8(2):2816-2824. doi: 10.18632/oncotarget.13745. PMID: 27926530; PMCID: PMC5356844.

18. Oświadczenia współautorów

Zawadzka I, Konopińska J. From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease. F1000Res. 2024 Feb 19;12:1186. doi: 10.12688/f1000research.139975.2. PMID: 38511134; PMCID: PMC10951567.

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

<i>Imię i nazwisko współautora</i>	<i>Charakter udziału</i>	<i>Procentowy udział</i>
Lek. Izabela Zawadzka	Opracowanie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, pisanie manuskryptu.	70%
Dr hab. n.med. Joanna Konopińska	Opracowanie koncepcji pracy, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu.	30%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Izabeli Zawadzkiej.

Podpis kandydata

Izabela Zawadzka

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora

Lekarz Kierujący Kliniką
Klinika Okulistyki

dr hab. n. med. Joanna Konopińska

Dr hab. n.med. Joanna Konopińska
Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Białystok, 20.09.2024r

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„From the past to the present, optical coherence tomography in glaucoma: a practical guide to a common disease” autorów I. Zawadzka, J. Konopińska, opublikowanej w czasopiśmie F1000Research 2024 Feb 19;12:1186, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy krwi pacjentów z jaskrą, wynoszący 30%, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Izabelę Zawadzką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Lekarz Kierujący Kliniką
Klinika Okulistyki

dr hab. n. med. Joanna Konopińska

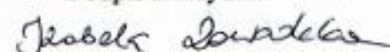
Zawadzka I, Młynarczyk M, Falkowska M, Socha K, Konopińska J. Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma. PLoS One. 2024 Apr 2;19(4):e0301511. doi: 10.1371/journal.pone.0301511. PMID: 38564509; PMCID: PMC10986966.

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

<i>Imię i nazwisko współautora</i>	<i>Charakter udziału</i>	<i>Procentowy udział</i>
Lek. Izabela Zawadzka	Opracowanie koncepcji pracy, przeprowadzenie części badań, prowadzenie bazy danych, analiza wyników, zebranie piśmiennictwa, pisanie manuskryptu.	52%
Lek. Maryla Młynarczyk	Przeprowadzenie części badań, recenzja i korekta manuskryptu.	9%
Mgr farm. Martyna Falkowska	Przeprowadzenie części badań, recenzja i korekta manuskryptu.	9%
Prof. dr hab.n.farm. Katarzyna Socha	Opracowanie koncepcji pracy, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu.	15%
Dr hab. n.med. Joanna Konopińska	Opracowanie koncepcji pracy, zarządzanie projektem, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu.	15%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Izabeli Zawadzkiej.

Podpis kandydata



Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora
Lekarz Kierujący Kliniką
Klinika Okulistyki

dr hab. n. med. Joanna Konopińska

Dr hab. n.med. Joanna Konopińska
Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Białystok, 20.09.2024r

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma*” autorów I. Zawadzka, M. Młynarczyk, M. Falkowska, K. Socha, J. Konopińska, opublikowanej w PLoS One 2024 Apr 2;19(4):e0301511, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy krwi pacjentów z jaskrą*, wynoszący 15%, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zarządzaniu projektem, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Izabelę Zawadzką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Lekarz Kierujący Kliniką
Klinika Okulistyki

dr hab. n. med. Joanna Konopińska

Prof. dr hab.n.farm. Katarzyna Socha
Zakład Bromatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Białystok, 20.09.2024r

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma*” autorów I. Zawadzka, M. Młynarczyk, M. Falkowska, K. Socha, J. Konopińska, opublikowanej w PLoS One 2024 Apr 2;19(4):e0301511, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy krwi pacjentów z jaskrą*, wynoszący 15%, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Izabelę Zawadzką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Zakład Bromatologii

prof. dr hab.n.farm. Katarzyna Socha

Lek. Maryla Młynarczyk
Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

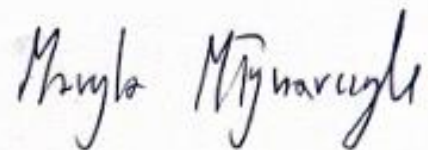
Białystok, 20.09.2024r

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma*” autorów I. Zawadzka, M. Młynarczyk, M. Falkowska, K. Socha, J. Konopińska, opublikowanej w PLoS One 2024 Apr 2;19(4):e0301511, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy krwi pacjentów z jaskrą*, wynoszący 9%, polegał na przeprowadzeniu części badań, recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Izabelę Zawadzką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Mgr farm. Martyna Falkowska
Zakład Bromatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Białystok, 20.09.2024r

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma” autorów I. Zawadzka, M. Młynarczyk, M. Falkowska, K. Socha, J. Konopińska, opublikowanej w PLoS One 2024 Apr 2;19(4):e0301511, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Ocena nawyków żywieniowych z analizą stężenia wybranych pierwiastków oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy krwi pacjentów z jaskrą*, wynoszący 9%, polegał na przeprowadzeniu części badań, recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Izabelę Zawadzką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Martyna Falkowska

19. Uchwała Komisji Bioetycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU**
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. 85 748 54 07
komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 24.03.2022 r.

Uchwała nr: APK.002.174.2022

Na podstawie art. 29 ust. 2 i 14 ustawy dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U z 2020, poz. 514 ze zm.), Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Wpływ nawyków żywieniowych na stężenie wybranych pierwiastków we krwi osób z różnymi typami jaskry” przez dr n. med. Joannę Konopińską wraz z zespołem badawczym z UMB.

Planowany okres realizacji od 24.03.2022 r. do III.2027 r.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

Powinno:

1. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:

1) wnioskodawca;

2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;

3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wielośrodkowym eksperymencie medycznym.

2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.