

Взаимосвязь метаболического синдрома и его коррекции с развитием и прогрессированием глаукомы

Макогон С.И., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии с курсом ДПО¹, заведующая взрослого офтальмологического поликлинического отделения²;
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Иванова Д.И., ассистент кафедры офтальмологии с курсом ДПО¹.
<https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, 40;

²КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Барнаул, ул. Советская, 8.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Макогон С.И., Иванова Д.И. Взаимосвязь метаболического синдрома и его коррекции с развитием и прогрессированием глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2024; 23(1):65-74.

Резюме

Глаукома по-прежнему остается основной причиной необратимой слепоты во всем мире. Основным доказанным фактором риска является повышенный уровень внутриглазного давления. Но остаются вопросы о влиянии различных соматических заболеваний и их коррекции на течение глаукомы. В обзоре представлена информация о метаболическом синдроме, рассмотрены некоторые его компоненты и их коррекция у пациентов с глаукомой.

Метаболический синдром включает в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию и ожирение. Представленные экспериментальные и клинические исследования показывают, что компоненты метаболического синдрома коррелируют с глаукомой. Такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия и сахарный диабет, как факторы риска развития глаукомы не вызывают сомнений. Мнение исследователей в отношении ожирения

и дислипидемии как факторов риска неоднозначны. Но в последнее время к ним возрос интерес, что связано с углубленным изучением микробиома, изменение которого играет определенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы и сетчатки. В ряде исследований отмечено, что избыточный вес и ожирение связано с риском развития глаукомы. Показатели липидного обмена также имели определенную связь с риском развития глаукомного процесса. Для коррекции нарушений липидного обмена активно используется группа препаратов — статинов. Последние исследования показывают, что они могут оказывать не только гиполипидемическое действие. Так, в ряде работ продемонстрировано улучшение кровообращения и нейропротекторный эффект.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, метаболический синдром, нарушение липидного обмена, статины.

Для контактов:

Макогон Светлана Ивановна, e-mail: vvk_msi@mail.ru

LITERATURE REVIEW

The relationship of the metabolic syndrome and its correction with the development and progression of glaucoma

МАКОГОН С.И., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology with a CPE course¹, Head of the Adult Ophthalmological Polyclinic Department²;
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

ИВАНОВА Д.И., Assistant at the Academic Department of Ophthalmology with a CPE course¹.
<https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

¹Altai State Medical University, 40 Lenina ave., Barnaul, Russian Federation, 656038;

²Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 Sovetskaya St., Barnaul, Russian Federation, 656002.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Makogon S.I., Ivanova D.I. The relationship of the metabolic syndrome and its correction with the development and progression of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2024; 23(1):65-74.

Abstract

Glaucoma continues to be the leading cause of irreversible blindness worldwide. The main proven risk factor is elevated intraocular pressure. But questions remain on the impact of various somatic diseases and their correction on the course of glaucoma. This review provides information on the metabolic syndrome and considers some of its components and their correction in patients with glaucoma.

The metabolic syndrome includes arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity. The presented experimental and clinical studies show that the components of the metabolic syndrome correlate with glaucoma. Such components of the metabolic syndrome as arterial hypertension and diabetes mellitus are without doubt risk factors for the development of glaucoma. The opinions of researchers regarding whether obesity and dyslipidemia

can also be considered risk factors are ambiguous. Recently, however, interest in them has increased due to in-depth study of the microbiome, since changes in it play a certain role in the development of neurodegenerative diseases of the central nervous system and the retina. Several studies have noted that being overweight and obese is associated with a risk of developing glaucoma. Indicators of lipid metabolism also showed a certain relationship with the risk of developing glaucoma. Treatment of lipid metabolism disorders commonly involves the use of statin drugs. Recent studies show that they may have more than just a hypolipidemic effect. A number of studies has demonstrated that the use of statins improves blood circulation and has a neuroprotective effect.

KEYWORDS: glaucoma, metabolic syndrome, lipid metabolism disorders, statins.

Глаукома — это прогрессирующая оптическая нейропатия, которая при отсутствии адекватного лечения может привести к необратимой слепоте. Наиболее эффективные методы лечения глаукомы направлены на снижение основного модифицированного и доказанного фактора риска, связанного с прогрессированием заболевания — внутриглазного давления (ВГД). Современные методы лечения включают местные гипотензивные препараты, лазерную и хирургическую терапию. В клинической практике даже при адекватном снижении уровня ВГД наблюдается прогрессирование заболевания, приводящее к гибели ганглиозных клеток сетчатки и слоя нервных волокон. Этот факт вызывает интерес к поиску альтернативных методов лечения глаукомы.

Ключевым звеном адекватного состояния ганглиозных клеток сетчатки является состояние глазного кровотока [1–3]. Ауторегуляция сетчатки — сложный физиологический процесс, с помощью которого обеспечивается постоянный кровоток, который обеспечивают миогенные, метаболические и гормональные факторы [4–7].

Нарушение регуляции сосудов рассматривается как первичный этап, запускающий глаукомное повреждение через нестабильность глазного кровотока, поражая зрительный нерв и сетчатку путем усиления ишемического повреждения и способствуя апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Первичная сосудистая дисрегуляция, эндотелиальная дисфункция, активация астроцитов и нейронная дисфункция вызывают нарушение нейроваскулярной

связи [4]. Это приводит к снижению поступления питательных веществ (включая кислород и глюкозу), необходимых для работы нейронов. Изменения при артериосклерозе дополнительно повышают уязвимость зрительного нерва к небольшим колебаниям перфузионного давления при глаукоме, нарушая ауторегуляцию [6]. Нарушение регуляции сосудов могут вызвать значительное снижение глазного кровотока, выходящее за пределы нормы, что приводит к ишемии ганглиозных клеток сетчатки [8].

Компоненты метаболического синдрома и первичная открытоугольная глаукома

Имеются убедительные доказательства того, что системные сосудистые нарушения играют важную роль в патофизиологии глаукомы [1, 4]. Для исследования взаимосвязи атеросклероза и глаукомы авторы изучили данные медицинских заключений более 6 млн. человек. Частота глаукомы у пациентов с атеросклерозом была значительно выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ($p < 0,001$), а также с другой офтальмопатологией (оценивались такие заболевания, как кератит и склерит) ($p < 0,001$) и у населения без офтальмологических заболеваний ($p < 0,001$) [9].

Этиология атеросклероза представляет собой сложный процесс, который начинается задолго до структурных проявлений и их последствий. Основным фактором развития и прогрессирования атеросклероза является дислипидемия. Обнаруженная связь между гиперлипидемией, повышенным уровнем ВГД и глаукомой вызвала интерес у исследователей [10, 11].

Гиперлипидемия является одним из компонентов метаболического синдрома, включающего ожирение, АГ и сахарный диабет (СД). Изучение компонентов метаболического синдрома показало, что пациенты при сочетании трех его компонентов — триглицеридов, абдоминального ожирения и уровня глюкозы натощак — имели высокий уровень ВГД. А при комбинации четырех компонентов — артериального давления, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы натощак имели еще более высокий уровень ВГД ($p < 0,001$) [12].

В литературе имеются противоречивые данные о том, увеличивают или уменьшают риск развития глаукомы наличие этих компонентов. Крупномасштабное исследование более 2 млн. человек показало, что у пациентов только с СД риск развития глаукомы был повышен на 35%, у лиц только с АГ риск развития ПОУГ был повышен на 17%, а у лиц при сочетании СД и АГ риск развития ПОУГ был еще выше — 48% [13]. При этом лица с более выраженной стадией АГ имели более высокий риск развития ПОУГ [13]. Несколько крупных

популяционных исследований продемонстрировали, что АГ и СД независимо связаны с глаукомой [14, 15]. В одной из работ отмечены интересные взаимодействия между компонентами метаболического синдрома. Так, у лиц с одной только гиперлипидемией риск развития ПОУГ был снижен на 5%, а повышенный риск ПОУГ, связанный с СД и АГ, был ослаблен наличием гиперлипидемии [13].

Теории, объясняющие взаимосвязь между ПОУГ и АГ, постоянно обсуждаются в литературе. Ряд авторов предполагает, что повышенное кровяное давление приводит к увеличению перфузии цилиарной артерии, что способствует увеличению выработки воды, а это, в свою очередь, повышает риск развития ПОУГ [16]. Представители другой теории утверждают, что у многих людей с АГ имеются артериосклеротические повреждения и ригидность мелких конечных сосудов, питающих зрительный нерв, что может предрасполагать их к развитию глаукомной оптической нейропатии [17]. Есть мнение, что повреждение зрительного нерва происходит в результате снижения перфузионного давления, вызванного в периоды эпизодической системной гипотензии, связанной с применением препаратов, снижающих кровяное давление [18]. В то же время есть исследования, которые не зафиксировали связи между СД и глаукомой и между АГ и глаукомой [19, 20].

В последнее время в литературе активно обсуждается связь ожирения с глаукомой [21, 22]. Это вызвано растущим интересом к дисбиозу микробиома, который играет определенную роль в этиологии ожирения [23–25]. Кроме этого, появляются доказательства того, что дисбиоз микробиома играет решающую роль в возникновении и прогрессировании ряда дегенеративных заболеваний центральной нервной системы [26] и сетчатки [27–29]. Тем не менее, связь между ожирением и глаукомой является спорной. В нескольких исследованиях отмечена положительная корреляция ожирения с повышенным уровнем ВГД [30, 31]. В Роттердамском исследовании после проведения многофакторной корректировки не было выявлено значимой связи между индексом массы тела (ИМТ) и глаукомой [32]. В исследовании P.A. Newman-Casey et al. показано, что у пациентов небелой расы с ожирением риск ПОУГ увеличивался на 14% в однофакторном анализе, а у женщин с ожирением риск развития ПОУГ увеличивался на 6% после многофакторной корректировки [13]. И наоборот, Pasquale L.R. et al. отметили, что увеличение ИМТ было связано с 6% снижением риска ОАГ у женщин белой расы [33]. Корейское исследование подтвердило, что избыточный вес является защитным фактором ПОУГ [34]. В представленных публикациях представлена различная раса участников исследований, которая, возможно, повлияла на результаты исследований.

Ожирение можно классифицировать как общее ожирение, которое оценивается по индексу массы тела (ИМТ), и абдоминальное ожирение, которое оценивается по окружности талии, окружности бедер или соотношению талии к бедрам [35]. Исследование, проведенное L.A. Wise et al. показало, что ИМТ, окружность талии и соотношение талии и бедер были в значительной степени связаны с ПОУГ [36]. У взрослых, страдающих ожирением, повышен риск развития открытоугольной глаукомы [22, 37]. Отмечено также гендерное различие: у женщин с ожирением риск развития ПОУГ был выше на 6% по сравнению с женщинами, не страдающими ожирением; среди мужчин, страдающих и не страдающих ожирением, существенной разницы не наблюдалось [13].

Высокий индекс массы тела (ИМТ) как фактор риска развития глаукомы был отмечен в ряде исследований. Обнаружена связь между высоким ИМТ и высоким уровнем ВГД [38, 39]. В проспективном когортном исследовании в Корее люди с ИМТ ≥ 30 кг/м² были более склонны к развитию ПОУГ, чем люди с ИМТ 18,5–22,9 кг/м² [40]. Популяционное исследование в Соединенных Штатах также продемонстрировало, что ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) достоверно коррелировало с распространенностью глаукомы [41].

Напротив, основываясь на популяционном исследовании в центральной Индии, более низкий ИМТ был связан с более высокой распространенностью глаукомы [42]. Эти противоречивые выводы могут быть вызваны различными расами, неоднородными группами и методами исследований.

В ряде исследований зафиксирована корреляция высокого ИМТ со снижением перфузии хориоидеи, глазного кровотока, увеличением орбитального жира и повышением уровня ВГД [43, 44].

При оценке различных параметров здоровья, связанных с ожирением (индекс ожирения, ИМТ, индекс формы тела и отношение талии к росту) индекс ожирения положительно коррелировал с уровнем ВГД [45]. Данные проспективного исследования показали, что половина пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией имели избыточный вес или страдали ожирением [37]. Повышение ВГД может происходить в результате повышенного сопротивления оттоку водянистой влаги из глаза, вызванного уменьшением притока [46]. Уменьшение притока крови к зрительному нерву может сделать его структуру более восприимчивыми к повреждению вследствие повышения уровня ВГД [47, 48].

В настоящее время существует несколько гипотез о механизмах того, как ожирение увеличивает риск развития ПОУГ. Одна из гипотез заключается в том, что увеличение орбитального жира и повышенная вязкость крови повышают эписклеральное венозное давление и снижают отток жидкости, что приводит к повышению ВГД [49]. Этой версии

приверживаются ряд авторов [50] и она нашла подтверждение в нескольких клинических исследованиях, где зафиксирована корреляция ожирения и повышенного уровня ВГД [51]. С другой стороны, эндокринные нарушения у пациентов с ожирением могут привести к увеличению андрогенов, что делает уровень окислительного стресса в организме значительно выше, чем у здоровых людей. Это, в свою очередь, увеличивает возможность окислительного повреждения в системе оттока водянистой влаги, такой как трабекулярная сеть, и блокирует канал оттока водянистой влаги, что значительно увеличивает риск развития ПОУГ [10, 52].

Систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований продемонстрировал, что у пациентов с глаукомой были более высокие средние уровни общего холестерина и более низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [53]. Показатели общего холестерина в крови и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) имели значительную связь с уровнем ВГД: у пациентов с гиперлипидемией отмечен более высокий уровень ВГД ($p=0,001$) по сравнению с пациентами, у которых показатели липидов были в пределах возрастной нормы [54]. Положительная корреляция высокого уровня холестерина и риска развития глаукомы подтверждена и в исследованиях J.H. Kang et al., в котором приняло участие более 100 тыс. пациентов. Повышение общего уровня холестерина в сыворотке крови на каждые 20 мг/дл было связано с 7% повышением риска развития ПОУГ [55].

В метаанализе 17 исследований случай-контроль обнаружено, что у пациентов с глаукомой средний уровень триглицеридов был значительно выше, чем у пациентов без глаукомы [56]. В другом метаанализе, который включал 28 исследований, зафиксирована значительная связь гипертриглицеридемии с глаукомой [54]. Авторами показано, что пациенты с диагнозом глаукома имеют повышенный риск сердечно-сосудистой смертности, что в первую очередь объясняется общими факторами риска, такими как гипертриглицеридемия [57–60]. Механизм этого феномена может заключаться в том, что гипертриглицеридемия вызывает сосудистую дисфункцию, которая приводит к аномальному глазному кровотоку и нестабильности перфузии, приводящей к нарушению сосудистого снабжения головки зрительного нерва и/или повышению вязкости крови, что вызывает повышение эписклерального венозного давления, и приводит к увеличению уровня ВГД [61–63].

В то же время в исследовании P.A. Newman-Casey с соавт. обнаружено, что у лиц с гиперлипидемией риск развития ПОУГ был снижен по сравнению с лицами без признаков метаболического синдрома [13]. Но закономерно возникают вопросы: снижает ли риск развития глаукомы само заболевание или лекарства, которые используются для лечения гиперлипидемии, или и то, и другое.

Статины и глаукома

В клинической практике для снижения уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности в плазме крови и для предотвращения заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, используются статины [64]. Они действуют путем конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА-редуктазы), фермента, ограничивающего скорость биосинтеза холестерина. Кроме гиполипидемического действия, статины оказывают и другие эффекты на органы и ткани: антиоксидантный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты [65].

В дополнение к гиполипидемическому эффекту, статины могут улучшать кровоснабжение. Так, при ежедневном приеме симвастатина в течение 7 дней наблюдалось увеличение скорости кровотока в артериях и венах сетчатки, снижение уровня ВГД через 90 минут и через 7 дней после введения препарата [66]. В связи с этим высказано предположение, что пероральные статины могут рассматриваться в качестве дополнительных препаратов к традиционным методам лечения, снижающим ВГД, для улучшения прогноза для пациента.

У лиц с гиперлипидемией, которые принимали статины непрерывно в течение 2 лет, риск развития ПОУГ снизился на 8% по сравнению с теми, кто не принимал статины. Риск перехода лиц с подозрением на глаукому в глаукомный процесс снижался на 0,4% за каждый дополнительный месяц принятия статинов и на 9% за весь двухлетний период наблюдения непрерывного приема препаратов ($p < 0,005$) [67, 68].

Клиническое исследование В. Whigham et al. показало, что у пациентов, получавших терапию статинами, наблюдалось снижение прогрессирования поля зрения по сравнению с пациентами с глаукомой без системного применения статинов [69].

Среди возможных механизмов снижения риска развития ПОУГ у людей, принимающих статины, авторы рассматривают их влияние на активность аденозинтрифосфатазы миозина II и р-киназы в трабекулярной сети, которые увеличивают выработку оксида азота и отток жидкости, что может привести к снижению ВГД [70–72]. Кроме того, повышенная выработка оксида азота увеличивает приток крови к зрительному нерву и приводит к улучшению кровообращения [66].

В экспериментальных исследованиях показано, что статины оказывают нейропротекторное действие в условиях ишемии и могут защищать ганглиозные клетки сетчатки [73]. Механизм нейропротекторного эффекта статинов заключается в снижении глутамат-опосредованной цитотоксичности [74] и защите от апоптоза в центральной нервной

системе [75]. Кроме этого, статины могут оказывать нейропротекторное действие путем ингибирования взаимодействия лейкоцитов с эндотелием посредством высвобождения оксида азота из эндотелия [73].

Авторы отметили, что именно статины связаны со снижением риска развития ПОУГ, в то время как другие средства, снижающие уровень холестерина, этого не продемонстрировали, что связано с уникальными свойствами статинов, помимо снижения уровня холестерина, которые могут быть ответственны за такое снижение риска [76, 77].

Что касается конкретных типов статинов, то мнения исследователей неоднозначны. Ряд исследователей наблюдали снижение риска возникновения ПОУГ у пациентов, принимающих ловастатин, что объясняется его высокой липофильностью [78], облегчающей проникновение через гематоэнцефалический барьер. Следует также отметить, что ловастатин чаще применяется у пациентов с легкой или умеренной гиперлипидемией [79], у которых риск возникновения ПОУГ ниже, чем у пациентов с тяжелой гиперлипидемией.

Применение симвастатина было связано со стабилизацией периферического зрения у пациентов с глаукомой нормального давления [80]. В другом исследовании обнаружено, что при подозрении на глаукому препараты статинов, независимо от типа, связаны с замедленным прогрессированием поражения зрительного нерва, измеренным с использованием конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии [81].

В экспериментальных исследованиях продемонстрированы улучшение кровообращения после терапии статинами, защитный эффект статинов в отношении ганглиозных клеток сетчатки [73, 83, 84]. Кроме этого, в одной из работ зафиксировано снижение уровня ВГД при глазной гипертензии *in vivo* и *in vitro* при использовании аторвастатина, что подтверждено морфологическими изменениями изолированных клеток трабекулярной сети человека [85].

Полученные авторами результаты представляют полезную информацию для ведения пациентов с глаукомой. Использование статинов позволяет рассматривать эту группу препаратов как возможный новый консервативный путь для лечения пациентов с глаукомой.

Заключение

Высокое ВГД считается наиболее распространенным и доказанным фактором риска развития глаукомы. В клинической практике не всегда удается добиться стабилизации глаукомного процесса. Это заставляет задуматься и о других факторах риска, на которые мы можем повлиять.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь глаукомы или повышенного ВГД с несколькими компонентами метаболического синдрома, такими как повышенное АД, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, сопутствующее атеросклеротическое заболевание и ожирение. Эти результаты позволяют предположить, что имеется общий механизм, связывающий повышенный уровень ВГД и глаукому с различными компонентами метаболического синдрома. В литературе появляется все больше доказательств того, что статины снижают риск развития ПОУГ и/или уменьшают прогрессирование заболевания.

Статины — это группа препаратов, первоначально используемая для коррекции гиперхолестеринемии. Обнаруженная связь глаукомы с высоким уровнем общего холестерина и низким уровнем

липопротеинов высокой плотности, усиливает важность уровня липидов в крови при лечении глаукомы. Подтверждением являются экспериментальные и клинические исследования, которые продемонстрировали сохранение функциональных и структурных изменений зрительного нерва и сетчатки при использовании статинов.

Но поскольку есть данные, опровергающие связь глаукомы и метаболического синдрома и коррекцию статинами, некоторые расхождения в результатах, вероятно, из-за различий в группах и методах исследований, необходимы более глубокие исследования. Учитывая взаимосвязь глаукомы с компонентами метаболического синдрома, пероральные статины могут рассматриваться в качестве кандидатов на удобное дополнение к традиционным методам лечения, снижающим уровень ВГД.

Литература

1. Cantoe E., Méndez F., Rivera C., et al. Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1511-1517. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S165747>
2. Gore V., Shah P., Kanhere M., Gore S. Relationship between optical perfusion pressure and systemic blood pressure on glaucoma: Case-control study. *Oman J Ophthalmol* 2019; 12:150-155. https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_112_2018
3. Еричев В.П., Хачатрян Г.К., Хомчик О.В. Современные направления в изучении патогенеза первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2021; 137(5):268-274. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052268>
4. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmid D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.003>
5. Stodmeister R. The pulsation and the pressure of the central retinal vein and their relation to glaucoma damage and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225:632-636. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027233>
6. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow-relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.002>
7. Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2019; 19(4):218-223. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223>
8. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011; 94:133-149. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x>
9. Song X., Li P., Li Y. et al. (2021). Strong association of glaucoma with atherosclerosis. *Scientific Reports* 2021; 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88322-4>
10. Oh S.W., Lee S., Park C., Kim D.J. (2005). Elevated Intraocular Pressure Is Associated with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(5): 434-440. <https://doi.org/10.1002/dmrr.529>
11. Jaén Díaz J.I., Sanz Alcolea I., López de Castro F. et al. Glaucoma e hipertensión ocular en atención primaria. *Atención Primaria* 2001; 28(1): 23-30. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(01\)78891-9](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(01)78891-9)
12. Son J., Koh H., Son J. The association between intraocular pressure and different combination of metabolic syndrome components. *BMC Ophthalmol* 2016; 6:16-76. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0263-8>
13. Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan B. et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 118:1318-1326. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.022>

References

1. Cantoe E., Méndez F., Rivera C., et al. Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1511-1517. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S165747>
2. Gore V., Shah P., Kanhere M., Gore S. Relationship between optical perfusion pressure and systemic blood pressure on glaucoma: Case-control study. *Oman J Ophthalmol* 2019; 12:150-155. https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_112_2018
3. Eriчев V.P., Khachatryan G.K., Khomchik O.V. Modern trends in the study of the pathogenesis of primary glaucoma. *Vestn oftalmol* 2021; 137(5):268-274. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052268>
4. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmid D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.003>
5. Stodmeister R. The pulsation and the pressure of the central retinal vein and their relation to glaucoma damage and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225:632-636. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027233>
6. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow-relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.002>
7. Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Markers of vascular autoregulation in primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2019; 19(4):218-223. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223>
8. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011; 94:133-149. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x>
9. Song X., Li P., Li Y. et al. (2021). Strong association of glaucoma with atherosclerosis. *Scientific Reports* 2021; 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88322-4>
10. Oh S.W., Lee S., Park C., Kim D.J. (2005). Elevated Intraocular Pressure Is Associated with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(5): 434-440. <https://doi.org/10.1002/dmrr.529>
11. Jaén Díaz J.I., Sanz Alcolea I., López de Castro F. et al. Glaucoma e hipertensión ocular en atención primaria. *Atención Primaria* 2001; 28(1): 23-30. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(01\)78891-9](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(01)78891-9)
12. Son J., Koh H., Son J. The association between intraocular pressure and different combination of metabolic syndrome components. *BMC Ophthalmol* 2016; 6:16-76. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0263-8>
13. Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan B. et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 118:1318-1326. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.022>

14. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107:1287-1293. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
15. Pasquale L.R., Kang J.H., Manson J.E. et al. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 2006; 113:1081-1086. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.066>
16. Бунин А.Я., Муха А.Н., Коломейцева Е.М. Перфузионное давление в сосудах глаз у больных открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1995; 1(3):28-38.
17. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E. et al. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100:1561-1566. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31444-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31444-2)
18. Dascalu A.M., Stana D., Vanesa Andrada Nicolae V.A. et al. Association between vascular comorbidity and glaucoma progression: A four-year observational study. *Exp Ther Med* 2021; 21(3):283. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9714>
19. de Voogd S., Ikram M.K., Wolfs R.C. et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2006; 113:1827-1831. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.063>
20. Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J. et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.12.1819>
21. Lin Y., Zhu X., Luo W. et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet* 2022; 13:835524. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524>
22. Chen W.-D., Lai L.-J., Lee K.-L. et al. Is Obesity a Risk or Protective Factor for Open-Angle Glaucoma in Adults? A Two-Database, Asian, Matched-Cohort Study. *J. Clin. Med* 2021; 10:4021. <https://doi.org/10.3390/jcm10174021>
23. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S. et al. Gut Microbiota: A New Path to Treat Obesity. *Int. J. Obes. Supp* 2019; 9:10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
24. Guo L., Yang K., Zhou P., Yong W. Gut Microbiota in Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Surg. Pract. Sci* 2021; 5:100030. <https://doi.org/10.1016/j.sipas.2021.100030>
25. Pezzino S., Sofia M., Greco L.P. et al. Microbiome Dysbiosis: A Pathological Mechanism at the Intersection of Obesity and Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2):1166. <https://doi.org/10.3390/ijms24021166>
26. Pellegrini C., Antonioli L., Calderone V., et al. Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease: Is NLRP3 Inflammasome at the Crossroads of Microbiota-Gut-Brain Communications? *Prog Neurobiol* 2020; 191:101806. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101806>
27. Rowan S., Taylor A. The Role of Microbiota in Retinal Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1074:429-435. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_53
28. Horai R., Caspi R.R. Microbiome and Autoimmune Uveitis. *Front Immunol* 2019; 10:232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00232>
29. Scuderi G., Troiani E., Minnella A.M. Gut Microbiome in Retina Health: The Crucial Role of the Gut-Retina Axis. *Front Microbiol* 2022; 12:726792. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.726792>
30. Cohen E., Kramer M., Shochat T., et al. Relationship Between Body Mass Index and Intraocular Pressure in Men and Women: A Population-based Study. *J Glaucoma* 2016; 25:e509-e513. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000374>
31. Tham Y.C., Cheng C.Y. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: An epidemiological perspective. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45:24-32. <https://doi.org/10.1111/ceo.12763>
32. Springelkamp H., Wolfs R.C., Ramdas W.D. et al. Incidence of glaucomatous visual field loss after two decades of follow-up: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:691-699. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0270-y>
33. Pasquale L.R., Willett W.C., Rosner B.A., Kang J.H. Anthropometric measures and their relation to incident primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 117:1521-1529. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.017>
14. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107:1287-1293. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
15. Pasquale L.R., Kang J.H., Manson J.E. et al. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 2006; 113:1081-1086. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.066>
16. Bunin A.Ya., Mukha A.N., Kolomeytseva E.M. Perfusion pressure in the vessels of the eyes in patients with open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol* 1995; 1(3):28-38.
17. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E. et al. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100:1561-1566. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31444-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31444-2)
18. Dascalu A.M., Stana D., Vanesa Andrada Nicolae V.A. et al. Association between vascular comorbidity and glaucoma progression: A four-year observational study. *Exp Ther Med* 2021; 21(3):283. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9714>
19. de Voogd S., Ikram M.K., Wolfs R.C. et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2006; 113:1827-1831. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.063>
20. Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J. et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.12.1819>
21. Lin Y., Zhu X., Luo W. et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet* 2022; 13:835524. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524>
22. Chen W.-D., Lai L.-J., Lee K.-L. et al. Is Obesity a Risk or Protective Factor for Open-Angle Glaucoma in Adults? A Two-Database, Asian, Matched-Cohort Study. *J. Clin. Med* 2021; 10:4021. <https://doi.org/10.3390/jcm10174021>
23. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S. et al. Gut Microbiota: A New Path to Treat Obesity. *Int. J. Obes. Supp* 2019; 9:10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
24. Guo L., Yang K., Zhou P., Yong W. Gut Microbiota in Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Surg. Pract. Sci* 2021; 5:100030. <https://doi.org/10.1016/j.sipas.2021.100030>
25. Pezzino S., Sofia M., Greco L.P. et al. Microbiome Dysbiosis: A Pathological Mechanism at the Intersection of Obesity and Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2):1166. <https://doi.org/10.3390/ijms24021166>
26. Pellegrini C., Antonioli L., Calderone V., et al. Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease: Is NLRP3 Inflammasome at the Crossroads of Microbiota-Gut-Brain Communications? *Prog Neurobiol* 2020; 191:101806. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101806>
27. Rowan S., Taylor A. The Role of Microbiota in Retinal Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1074:429-435. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_53
28. Horai R., Caspi R.R. Microbiome and Autoimmune Uveitis. *Front Immunol* 2019; 10:232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00232>
29. Scuderi G., Troiani E., Minnella A.M. Gut Microbiome in Retina Health: The Crucial Role of the Gut-Retina Axis. *Front Microbiol* 2022; 12:726792. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.726792>
30. Cohen E., Kramer M., Shochat T., et al. Relationship Between Body Mass Index and Intraocular Pressure in Men and Women: A Population-based Study. *J Glaucoma* 2016; 25:e509-e513. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000374>
31. Tham Y.C., Cheng C.Y. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: An epidemiological perspective. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45:24-32. <https://doi.org/10.1111/ceo.12763>
32. Springelkamp H., Wolfs R.C., Ramdas W.D. et al. Incidence of glaucomatous visual field loss after two decades of follow-up: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:691-699. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0270-y>
33. Pasquale L.R., Willett W.C., Rosner B.A., Kang J.H. Anthropometric measures and their relation to incident primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 117:1521-1529. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.017>

34. Kim K.E., Kim M.J., Park K.H. et al. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological, S. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Ophthalmology* 2016; 123:532-541. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.004>
35. World Health Organization (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical Report Series, 894, i–xii. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1-253.
36. Wise L.A., Rosenberg L., Radin R.G. et al. (2011). A Prospective Study of Diabetes, Lifestyle Factors, and Glaucoma Among African-American Women. *Ann Epidemiol* 2011; 21(6):430-439. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.03.006>
37. Garcia-Villanueva C., Milla E., Bolarin J.M. et al. Impact of Systemic Comorbidities on Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma, in a Population from Spain and Portugal. *J Clin Med* 2022; 11:5649. <https://doi.org/10.3390/jcm11195649>
38. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-Year Incidence of Primary Open-Angle Glaucoma and Rate of Progression in Health Center-Based Korean Population: The Gangnam Eye Study. *PLoS ONE* 2014; 9:e114058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114058>
39. Jang H.-D., Kim D.H., Han K. et al. Relationship between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Korean Adults: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Eye Res* 2015; 40:1008-1017. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.975367>
40. Jung Y., Han K., Park H.-Y. L. et al. Metabolic Health, Obesity, and the Risk of Developing Open-Angle Glaucoma: Metabolically Healthy Obese Patients versus Metabolically Unhealthy but Normal Weight Patients. *Diabetes Metab J* 2020; 44: 414-425. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0048>
41. Ko F., Boland M. V., Gupta P. et al. Diabetes, Triglyceride Levels, and Other Risk Factors for Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2016; 57(4):2152-2157. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18373>
42. Nangia V., Jonas J. B., Matin A. et al. Prevalence and Associated Factors of Glaucoma in Rural Central India. The Central India Eye and Medical Study. *PLoS One* 2013; 8(9):e76434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076434>
43. Marshall H., Berry E.C., Torres S.D. et al. Association between Body Mass Index and Primary Open Angle Glaucoma in Three Cohorts. *Am J Ophthalmol* 2022; 245:126-133. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.08.006>
44. Panon N., Luangsawang K., Rugaber C. et al. Correlation between Body Mass Index and Ocular Parameters. *OPHTH* 2019; 13:763-769. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S196622>
45. Ahn M.W., Lee J.W., Shin J.H., Lee J.S. Relationship between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Ocular Hypertension. *Int. J. Ophthalmol* 2020; 13:794-800. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.15>
46. Johnson M. What Controls Aqueous Humour Outflow Resistance? *Exp Eye Res* 2006; 82:545-557. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.011>
47. Org I S. Blood Flow in Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:3-5. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103010>
48. Moore D., Harris A., WuDunn D. et al. Dysfunctional Regulation of Ocular Blood Flow: A Risk Factor for Glaucoma? *Clin Ophthalmol* 2008; 2:849-861. <https://doi.org/10.2147/oph.s2774>
49. Bulpitt C. J., Hodes C., Everitt M. G. (1975). Intraocular Pressure and Systemic Blood Pressure in the Elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59(12): 717-720. <https://doi.org/10.1136/bjo.59.12.717>
50. Mori K., Ando F., Nomura H. et al. (2000). Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29(4):661-666. <https://doi.org/10.1093/ije/29.4.661>
51. Yoshida M., Ishikawa M., Kokaze A. et al. Association of life-style with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47:191-198. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(02\)00666-4](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(02)00666-4)
52. Zarei R., Anvari P., Eslami Y. et al. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Is Reduced in Metabolic Syndrome. *Diabet Med* 2017; 34(8):1061-1066. <https://doi.org/10.1111/dme.13369>
34. Kim K.E., Kim M.J., Park K.H. et al. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological, S. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Ophthalmology* 2016; 123:532-541. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.004>
35. World Health Organization (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical Report Series, 894, i–xii. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1-253.
36. Wise L.A., Rosenberg L., Radin R.G. et al. (2011). A Prospective Study of Diabetes, Lifestyle Factors, and Glaucoma Among African-American Women. *Ann Epidemiol* 2011; 21(6):430-439. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.03.006>
37. Garcia-Villanueva C., Milla E., Bolarin J.M. et al. Impact of Systemic Comorbidities on Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma, in a Population from Spain and Portugal. *J Clin Med* 2022; 11:5649. <https://doi.org/10.3390/jcm11195649>
38. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-Year Incidence of Primary Open-Angle Glaucoma and Rate of Progression in Health Center-Based Korean Population: The Gangnam Eye Study. *PLoS ONE* 2014; 9:e114058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114058>
39. Jang H.-D., Kim D.H., Han K. et al. Relationship between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Korean Adults: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Eye Res* 2015; 40:1008-1017. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.975367>
40. Jung Y., Han K., Park H.-Y. L. et al. Metabolic Health, Obesity, and the Risk of Developing Open-Angle Glaucoma: Metabolically Healthy Obese Patients versus Metabolically Unhealthy but Normal Weight Patients. *Diabetes Metab J* 2020; 44: 414-425. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0048>
41. Ko F., Boland M. V., Gupta P. et al. Diabetes, Triglyceride Levels, and Other Risk Factors for Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2016; 57(4):2152-2157. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18373>
42. Nangia V., Jonas J. B., Matin A. et al. Prevalence and Associated Factors of Glaucoma in Rural Central India. The Central India Eye and Medical Study. *PLoS One* 2013; 8(9):e76434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076434>
43. Marshall H., Berry E.C., Torres S.D. et al. Association between Body Mass Index and Primary Open Angle Glaucoma in Three Cohorts. *Am J Ophthalmol* 2022; 245:126-133. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.08.006>
44. Panon N., Luangsawang K., Rugaber C. et al. Correlation between Body Mass Index and Ocular Parameters. *OPHTH* 2019; 13:763-769. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S196622>
45. Ahn M.W., Lee J.W., Shin J.H., Lee J.S. Relationship between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Ocular Hypertension. *Int. J. Ophthalmol* 2020; 13:794-800. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.15>
46. Johnson M. What Controls Aqueous Humour Outflow Resistance? *Exp Eye Res* 2006; 82:545-557. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.011>
47. Org I S. Blood Flow in Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:3-5. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103010>
48. Moore D., Harris A., WuDunn D. et al. Dysfunctional Regulation of Ocular Blood Flow: A Risk Factor for Glaucoma? *Clin Ophthalmol* 2008; 2:849-861. <https://doi.org/10.2147/oph.s2774>
49. Bulpitt C. J., Hodes C., Everitt M. G. (1975). Intraocular Pressure and Systemic Blood Pressure in the Elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59(12): 717-720. <https://doi.org/10.1136/bjo.59.12.717>
50. Mori K., Ando F., Nomura H. et al. (2000). Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29(4):661-666. <https://doi.org/10.1093/ije/29.4.661>
51. Yoshida M., Ishikawa M., Kokaze A. et al. Association of life-style with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47:191-198. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(02\)00666-4](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(02)00666-4)
52. Zarei R., Anvari P., Eslami Y. et al. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Is Reduced in Metabolic Syndrome. *Diabet Med* 2017; 34(8):1061-1066. <https://doi.org/10.1111/dme.13369>

53. Posch-Pertl L., Michelitsch M., Wagner, G. et al. Cholesterol and glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* 2021; 100(2):148-158. <https://doi.org/10.1111/aos.14769>
54. Wang S., Bao X. Hyperlipidemia, Blood Lipid Level and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2019; 60(4):1028-1043. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25845>
55. Kang J.H., Boumenna T., Stein J.D. et al. Association of Statin Use and High Serum Cholesterol Levels With Risk of Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(7):756-765. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0900>
56. Pertl L., Mossböck G., Wedrich A. et al. Triglycerides and open angle glaucoma A metaanalysis with metaregression. *Sci Rep* 2017; 7:78297837. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08295-1>
57. Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J. et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39:252-258. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02455.x>
58. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S. OPTIME Study Group; CONPROSO. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795-802. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0457-5>
59. Tsai J.C. Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:347-350. <https://doi.org/10.3129/i08-035>
60. Leske M.C., Hejji A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.016>
61. Glowinska B., Urban M., Hryniewicz A. et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiol Pol* 2004; 61:329-338.
62. Broadway D.C., Drance S.M. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:862-870. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.8.862>
63. Rasoulinejad S.A., Kasiri A., Montazeri M. et al. The association between primary open angle glaucoma and clustered components of metabolic syndrome. *Open Ophthalmol J* 2015; 9:149155. <https://doi.org/10.2174/1874364101509010149>
64. Chou R., Dana T., Blazina I. et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016; 316(19):2008-2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>
65. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(11):1712-1719. <https://doi.org/10.1161/hq1101.098486>
66. Nagaoka T. Effect of Systemic Administration of Simvastatin on Retinal Circulation. *Archives of Ophthalmology* 2006; 124(5):665. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.665>
67. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talwar N. et al. The Relationship Between Statin Use and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(10):2074-2081. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.029>
68. Talwar N., Musch D.C., Stein, J.D. Association of Daily Dosage and Type of Statin Agent With Risk of Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2017;135(3):263. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.5406>
69. Whigham B., Oddone E.Z.; Woolson S. et al. The influence of oral statin medications on progression of glaucomatous visual field loss: A propensity score analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 25:207-214. <https://doi.org/10.1080/09286586.2017.1399427>
70. Rikitake Y., Liao J.K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005; 97(12):1232-1235. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000196564.18314.23>
71. Zhang M., Rao P.V. Blebbistatin, a novel inhibitor of myosin II ATPase activity, increases aqueous humor outflow facility in perfused enucleated porcine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11):4130-4138. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0164>
72. Cong L., Fu S., Zhang J. et al. Effects of atorvastatin on porcine aqueous humour outflow and trabecular meshwork cells. *Exp Ther Med* 2018; 15(1):210-216. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5353>
53. Posch-Pertl L., Michelitsch M., Wagner, G. et al. Cholesterol and glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* 2021; 100(2):148-158. <https://doi.org/10.1111/aos.14769>
54. Wang S., Bao X. Hyperlipidemia, Blood Lipid Level and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2019; 60(4):1028-1043. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25845>
55. Kang J.H., Boumenna T., Stein J.D. et al. Association of Statin Use and High Serum Cholesterol Levels With Risk of Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(7):756-765. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0900>
56. Pertl L., Mossböck G., Wedrich A. et al. Triglycerides and open angle glaucoma A metaanalysis with metaregression. *Sci Rep* 2017; 7:78297837. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08295-1>
57. Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J. et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39:252-258. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02455.x>
58. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S. OPTIME Study Group; CONPROSO. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795-802. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0457-5>
59. Tsai J.C. Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:347-350. <https://doi.org/10.3129/i08-035>
60. Leske M.C., Hejji A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.016>
61. Glowinska B., Urban M., Hryniewicz A. et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiol Pol* 2004; 61:329-338.
62. Broadway D.C., Drance S.M. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:862-870. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.8.862>
63. Rasoulinejad S.A., Kasiri A., Montazeri M. et al. The association between primary open angle glaucoma and clustered components of metabolic syndrome. *Open Ophthalmol J* 2015; 9:149155. <https://doi.org/10.2174/1874364101509010149>
64. Chou R., Dana T., Blazina I. et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016; 316(19):2008-2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>
65. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(11):1712-1719. <https://doi.org/10.1161/hq1101.098486>
66. Nagaoka T. Effect of Systemic Administration of Simvastatin on Retinal Circulation. *Archives of Ophthalmology* 2006; 124(5):665. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.665>
67. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talwar N. et al. The Relationship Between Statin Use and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(10):2074-2081. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.029>
68. Talwar N., Musch D.C., Stein, J.D. Association of Daily Dosage and Type of Statin Agent With Risk of Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2017;135(3):263. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.5406>
69. Whigham B., Oddone E.Z.; Woolson S. et al. The influence of oral statin medications on progression of glaucomatous visual field loss: A propensity score analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 25:207-214. <https://doi.org/10.1080/09286586.2017.1399427>
70. Rikitake Y., Liao J.K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005; 97(12):1232-1235. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000196564.18314.23>
71. Zhang M., Rao P.V. Blebbistatin, a novel inhibitor of myosin II ATPase activity, increases aqueous humor outflow facility in perfused enucleated porcine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11):4130-4138. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0164>
72. Cong L., Fu S., Zhang J. et al. Effects of atorvastatin on porcine aqueous humour outflow and trabecular meshwork cells. *Exp Ther Med* 2018; 15(1):210-216. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5353>

73. Honjo M., Tanihara H., Nishijima K. et al. Statin inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1707-1713. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.12.1707>
74. Bosel J., Gandor F., Harms C. et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem* 2005; 92:1386-1398. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02980.x>
75. Schmeer C., Kretz A., Isenmann S. Statin-mediated protective effects in the central nervous system: general mechanisms and putative role of stress proteins. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24:79-95.
76. McGwin G Jr., McNeal S., Owsley C. et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:822-826. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.6.822>
77. Yuan Y., Xiong R., Wu Y. et al. Associations of statin use with the onset and progression of open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine* 2022; 46:101364. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101364>
78. Lin C.H., Lin H.I., Chen M.L. et al. Lovastatin protects neurite degeneration in LRRK2-G2019S parkinsonism through activating the Akt/Nrf pathway and inhibiting GSK3beta activity. *Hum Mol Genet* 2016; 25(10):1965-1978. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw068>
79. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S. et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016; 316(19):1997-2007. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15450>
80. Leung D.Y.L., Li F.C.H., Kwong, Y.Y.Y. et al. Simvastatin and Disease Stabilization in Normal Tension Glaucoma: A Cohort Study. *Ophthalmology* 2010; 117(3):471-476. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.016>
81. De Castro D.K., Punjabi O.S., Bostrom A.G. et al. Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35:506-513. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01529.x>
82. Zheng W., Dryja T.P., Wei Z. et al. Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2018; 125(7):984-993. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.007>
83. Nagaoka T., Hein T.W., Yoshida A., Kuo L. Simvastatin Elicits Dilation of Isolated Porcine Retinal Arterioles: Role of Nitric Oxide and Mevalonate-Rho Kinase Pathways. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:825-832. <https://doi.org/10.1167 / iovs.06-0856>
84. Harris M.B., Blackstone M.A., Sood S.G. et al. Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Physiol Circ Physiol* 2004; 287:H560-H566. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00214.2004>
85. Song X.-Y., Chen Y.-Y., Liu W.T. et al. Atorvastatin reduces IOP in ocular hypertension in vivo and suppresses ECM in trabecular meshwork perhaps via FGD4. *Int J Mol Med* 2022; 49(6):76. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5132>
73. Honjo M., Tanihara H., Nishijima K. et al. Statin inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1707-1713. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.12.1707>
74. Bosel J., Gandor F., Harms C. et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem* 2005; 92:1386-1398. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02980.x>
75. Schmeer C., Kretz A., Isenmann S. Statin-mediated protective effects in the central nervous system: general mechanisms and putative role of stress proteins. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24:79-95.
76. McGwin G Jr., McNeal S., Owsley C. et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:822-826. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.6.822>
77. Yuan Y., Xiong R., Wu Y. et al. Associations of statin use with the onset and progression of open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine* 2022; 46:101364. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101364>
78. Lin C.H., Lin H.I., Chen M.L. et al. Lovastatin protects neurite degeneration in LRRK2-G2019S parkinsonism through activating the Akt/Nrf pathway and inhibiting GSK3beta activity. *Hum Mol Genet* 2016; 25(10):1965-1978. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw068>
79. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S. et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016; 316(19):1997-2007. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15450>
80. Leung D.Y.L., Li F.C.H., Kwong, Y.Y.Y. et al. Simvastatin and Disease Stabilization in Normal Tension Glaucoma: A Cohort Study. *Ophthalmology* 2010; 117(3):471-476. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.016>
81. De Castro D.K., Punjabi O.S., Bostrom A.G. et al. Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35:506-513. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01529.x>
82. Zheng W., Dryja T.P., Wei Z. et al. Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2018; 125(7):984-993. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.007>
83. Nagaoka T., Hein T.W., Yoshida A., Kuo L. Simvastatin Elicits Dilation of Isolated Porcine Retinal Arterioles: Role of Nitric Oxide and Mevalonate-Rho Kinase Pathways. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:825-832. <https://doi.org/10.1167 / iovs.06-0856>
84. Harris M.B., Blackstone M.A., Sood S.G. et al. Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Physiol Circ Physiol* 2004; 287:H560-H566. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00214.2004>
85. Song X.-Y., Chen Y.-Y., Liu W.T. et al. Atorvastatin reduces IOP in ocular hypertension in vivo and suppresses ECM in trabecular meshwork perhaps via FGD4. *Int J Mol Med* 2022; 49(6):76. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5132>