



La superficie ocular

Sitio web del diario: www.elsevier.com/locate/jtos



TFOS Lifestyle: Impacto de la nutrición sobre la superficie ocular

Maria Markoulli ^{a,*}, Sumayya Ahmad ^b, Jayashree Arcot ^c, Reiko Arita ^d, Jose Benitez-del-Castillo ^e, Barbara Caffery ^f, Laura E. Downie ^g, Katie Edwards ^h, Judith Flanagan ^{a,i}, Marc Labetoulle ^{j,k}, Stuti L. Misra ^l, Malgorzata Mrugacz ^m, Sumeer Singh ^g, John Sheppard ^{n,o}, Jelle Vehof ^{p,q,r}, Piera Versura ^{s,t}, Mark D.P. Willcox ^a, Jillian Ziemanski ^u, James S. Wolffsohn ^v

^a School of Optometry and Vision Science, UNSW Sydney, NSW, Australia

^b Icahn School of Medicine of Mt. Sinai, New York, NY, EE. UU.

^c Food and Health, School of Chemical Engineering, UNSW Sydney, Australia

^d Department of Ophthalmology, Itoh Clinic, Saitama, Japón

^e Universidad Complutense, Hospital Clínico San Carlos, Clínica Rementería, Madrid, España

^f Toronto Eye Care, Toronto, Ontario, Canadá

^g Department of Optometry and Vision Sciences, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

^h School of Optometry and Vision Science, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

ⁱ Vision CRC, EE. UU.

^j Ophthalmology Department, Hospital Bicêtre, APHP, Paris-Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, Francia

^k IDMIT (CEA-Paris Saclay-Inserm U1184), Fontenay-aux-Roses, Francia

^l Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

^m Medical University of Białystok, Białystok, Polonia

ⁿ Virginia Eye Consultants, Norfolk, VA, EE. UU.

^o Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, EE. UU.

^p Departments of Ophthalmology and Epidemiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos

^q Section of Ophthalmology, School of Life Course Sciences, King's College London, London, Reino Unido

^r Department of Ophthalmology, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Noruega

^s Cornea and Ocular Surface Analysis – Translation Research Laboratory, Ophthalmology Unit, DIMEC Alma Mater Studiorum Universit' a di Bologna, Italia

^t IRCCS AO di Bologna Policlinico di Sant'Orsola, Bologna, Italia

^u School of Optometry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EE. UU.

^v College of Health & Life Sciences, School of Optometry, Aston University, Birmingham, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Palabras clave:

Diabetes
Alimentación
Síndrome de ojo seco
Restricción alimenticia
Microbioma intestinal
Queratina
Estilo de vida
Dieta mediterránea
Superficie ocular
Revisión sistemática

Los nutrientes requeridos para que el cuerpo humano realice sus funciones vitales se obtienen de la alimentación. De manera general se clasifican en macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), micronutrientes (vitaminas y minerales) y agua. Todos los nutrientes sirven como una fuente de energía, proveen de soporte estructural al cuerpo y regulan los procesos químicos del cuerpo. Las comidas y bebidas también consisten en no nutrientes que pueden ser benéficos (por ejemplo, antioxidantes) o dañinos (por ejemplo, tintes o conservadores añadidos a alimentos procesados) para el cuerpo y la superficie ocular. También hay una interacción compleja entre los trastornos sistémicos y el estado nutritivo de un individuo. Los cambios en el microbioma intestinal pueden resultar en alteraciones a la superficie ocular. Una mala nutrición puede exacerbar condiciones sistémicas selectas. De manera similar, ciertas condiciones sistémicas pueden afectar la ingesta, procesamiento y distribución de nutrientes del cuerpo. A nivel mundial, la prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición está aumentando. Este informe buscó revisar la evidencia que respalda el impacto de la nutrición sobre la superficie ocular, ya sea directamente o como una consecuencia de las enfermedades crónicas resultantes. Para atender una cuestión clave, una revisión sistemática investigó los efectos de la restricción alimenticia intencional sobre la salud de la superficie ocular; de los 25 estudios incluidos, la mayoría investigaron el ayuno Ramadan (56%), seguido por la cirugía bariátrica (16%), anorexia nerviosa (16%), pero ninguno se consideró de buena calidad, sin ensayos aleatorizados controlados.

* Correspondencia al autor. School of Optometry & Vision Science, UNSW Sydney, Sydney UNSW, 2052, Australia
Dirección de correo electrónico: m.markoulli@unsw.edu.au (M. Markoulli).

<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.003>

recibido el 30 de marzo de 2023; aceptado el 6 de abril del 2023

disponible en línea el 25 de abril de 2023

1542-0124/ © Elsevier Inc. Todos los derechos reservados

1. Introducción

La nutrición es una parte esencial de nuestro estilo de vida. Este informe es parte de un taller de la Sociedad de Película Lagrimal & superficie ocular (TFOS *por sus siglas en inglés*; www.tearfilm.org), titulado “Una epidemia del estilo de vida: enfermedad de la superficie ocular”, que se realizó para establecer los impactos directos e indirectos que las elecciones diarias del estilo de vida y sus retos tienen sobre la salud de la superficie ocular. Los malos hábitos alimenticios son el factor de riesgo reportado más importante para muertes y años vida ajustados por incapacidad, acumulando 10.3 millones de muertes y 229.1 millones de años vida ajustados por incapacidad [1]. El número de personas a nivel mundial que están “sobre nutridos” (aquellos con nutrición desbalanceada debido a una ingesta excesiva de nutrientes) [2] u obesos (aproximadamente 2 mil millones) ahora sobrepasa a quienes están desnutridos (aquellos sin acceso a un suficiente número de calorías, aproximadamente 460 millones) [3]. Sin embargo, los sobrenutridos (desde una perspectiva meramente de energía) suelen estar desnutridos (desde una perspectiva de nutrientes) dando como resultado una epidemia de una enfermedad no transmisible caracterizada por inflamación crónica, inmunidad afectada y disbiosis del microbioma intestinal [4]. Por lo tanto, la malnutrición en países occidentales promueve trastornos metabólicos e inmunidad comprometida, mientras que la desnutrición en países de ingresos bajos a medios lidera los déficits nutricionales e inmunodeficiencias asociadas [4]. Cuando una persona no consume suficiente, o consume demasiado de un nutriente, y la deficiencia o el exceso es significativo con el paso del tiempo, la persona exhibe señales de malnutrición [5]. Con una deficiencia energética, una persona puede mostrar síntomas de desnutrición con una complexión extremadamente delgada, pérdida de tejido muscular y siendo propensa a infecciones y enfermedades [5]. Con un exceso de consumo nutricional la persona puede mostrarse obesa y vulnerable a enfermedades asociadas con sobrenutrición, como enfermedades cardíacas y diabetes [5].

A medida que la prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición aumenta, es de suma importancia que se comprenda el efecto de la nutrición sobre la superficie ocular, ya sea directamente o debido a las enfermedades crónicas resultantes. La superficie ocular se define como la córnea, limbo, conjuntiva, párpados y pestañas, aparto lagrimal y película lagrimal, junto con sus glándulas y soporte muscular, vascular, linfático y neural. “Enfermedad de superficie ocular” incluye enfermedades establecidas que afectan cualquiera de las estructuras mencionadas, así como perturbaciones etiológicamente relacionadas y respuestas asociadas con esos padecimientos. Mientras que ciertas deficiencias vitamínicas, como la vitamina A y C, han establecido un vínculo con el riesgo de la superficie ocular [6,7], no se han establecido tan bien las asociaciones con otras deficiencias nutricionales sistémicas. A medida que aumenta la comprensión sobre los mecanismos inflamatorios involucrados en la etiología de la enfermedad de la superficie ocular, se presentan preguntas sobre el impacto de las condiciones inflamatorias sistémicas, dieta y nutrición de la superficie ocular. El debate sobre los ácidos grasos esenciales y síndrome de ojo seco ha demostrado el interés intenso de los médicos clínicos, investigadores y pacientes sobre este tema [8,9].

El objetivo de este informe es revisar la evidencia que respalda el impacto de la nutrición sobre la superficie ocular. La evidencia relevante está resumida en una revisión con estilo narrativo que, cuando es posible, hace referencia a resultados de evidencia de revisiones sistemáticas de mayor calidad (Nivel 1). De conformidad con los otros informes de *TFOS Lifestyle Workshop*, el Subcomité de calidad de evidencia proporcionó una base de datos completa de evidencia Nivel 1 evaluada y determinada como de relevancia potencial para el tema, que después fue tomado en cuenta al redactar la revisión narrativa [10]. Adicionalmente, el informe incluye una revisión sistemática que evalúa los efectos de las diferentes formas de restricción alimenticia intencional sobre la salud de la superficie ocular.

2. Elementos clave de la nutrición

Un alimento se define como cualquier sustancia, ya sea procesada, semi procesada o cruda, que tiene como objetivo su consumo humano, e incluye bebidas, aditivos alimenticios y suplementos dietéticos [11]. No se incluyen en esta definición ni en este informe las sustancias utilizadas solamente como fármacos, productos de tabaco y cosméticos (como productos para labios) que se pueden ingerir.

Los nutrientes requeridos por el cuerpo humano para realizar sus funciones vitales se obtienen del alimento. Se clasifican generalmente en 3 Grupos: macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), micronutrientes (vitaminas y minerales), y agua. Sin importar su clase, todos los nutrientes tienen al menos 1 de 3 funciones: servir como una fuente de energía; Para proporcionar soporte estructural al cuerpo; regular los procesos químicos del cuerpo. Los alimentos y bebidas consumidos también pueden consistir en no nutrientes que pueden ser benéficos (por ejemplo, antioxidantes) o dañinos (por ejemplo, tintes o conservadores añadidos a alimentos procesados).

Las secciones siguientes exploran cada clase de nutriente y analizan variables clave que influencia en la nutrición en el cuerpo humano. El objetivo de estas secciones no es proporcionar una revisión completa de la nutrición general, si no definir terminología clave y proporcionar bases para guiar al lector a través de las secciones subsecuentes que consideran cómo la nutrición puede afectar la superficie ocular, un sitio aparentemente alejado del tracto digestivo.

2.1 Macronutrientes

Las secciones siguientes consisten en carbohidratos, lípidos (también llamados grasas) y proteínas, y tienen 2 atributos importantes en común. Primero, se requieren todas las clases de macronutrientes en el cuerpo en grandes cantidades [12]. En segundo lugar, todos los macronutrientes son capaces de funcionar como una fuente de energía, que normalmente se mide en unidades de kilojoules por gramo [12].

2.1.1 Carbohidratos

Los carbohidratos consisten solamente de carbono, hidrógeno y oxígeno [13]. Su papel principal es proporcionar energía, aunque también apoyan las funciones de diferentes sistemas de órganos [12]. Las principales fuentes alimenticias de carbohidratos son granos, productos lácteos, frutas y vegetales almidonosos.

Adicionalmente, los carbohidratos se clasifican como simples o complejos. Los carbohidratos simples contienen hasta 2 monosacáridos e incluyen sacarosa y glucosa (la azúcar primaria utilizada en el cuerpo humano) [12]. Los carbohidratos complejos, como el glicógeno y el almidón, contienen cadenas ramificadas o no ramificadas de varios carbohidratos simples [12]. Durante la digestión, las azúcares simples (principalmente glucosa) se liberan para alimentar las células en el cuerpo. En la sección 3.1.1 se considera el efecto de los carbohidratos y azúcares consumidos sobre la superficie ocular.

La fibra es un carbohidrato complejo único. Es no digestible y por lo tanto pasa a través del tracto digestivo sin alteraciones por ninguna célula humana del sistema gastrointestinal, sin embargo, se necesita para ayudar a regular el nivel de azúcar en sangre y la sensación de hambre [12]. El microbioma intestinal es capaz de degradar la fibra a carbohidratos simples absorbibles [12]. La sección 3.9 explora a más detalle el impacto del microbioma intestinal sobre la nutrición y sus efectos potenciales sobre la salud de la superficie ocular.

2.1.2 Lípidos

Los lípidos están compuestos de carbono, hidrógeno y oxígeno, y tienen como responsabilidad primaria proporcionar (o almacenar) energía [12]. Los lípidos también tienen un papel en la estructura de la membrana celular, el órgano de protección y de regulación de la temperatura [12]. A diferencia de los carbohidratos, los lípidos son insolubles en agua, debido principalmente a que las colas de hidrocarburo de sus ácidos grasos que los componen, la subunidad básica de una molécula de lípido. Las principales fuentes alimenticias de lípidos incluyen carnes, pescado, productos lácteos, mantequilla, aceites y nueces.

Los lípidos se pueden clasificar en variedades saturadas o insaturadas. Los lípidos saturados son aquellos en donde cada carbono de las colas de hidrocarburo está saturado con hidrógeno (es decir las colas de hidrocarburo están ausentes de doble enlace) los lípidos insaturados tienen uno (monoinsaturados) o más (poliinsaturados) dobles enlaces en las colas de hidrocarburo y, por lo tanto, no están saturados con hidrógeno. 2 clases importantes de lípidos que han sido la fuente de bastante investigación con respecto a su papel en la salud de la superficie ocular son los ácidos grasos omega 3 (n-3) y omega 6 (n-6). Tanto los ácidos grasos del omega 3 como del omega 6 deben consumirse en la dieta como ya que el cuerpo humano es incapaz de sintetizarlos desde cero. Ambos comparten el mismo sistema enzimático, creando un ambiente competitivo que es principalmente proinflamatorio (en dietas dominadas por ácidos grasos de omega 6, o antiinflamatorio (en dietas dominadas por ácidos grasos de omega 3).

En las secciones 3.1.1.1 y 3.4.6 se analizan a mayor detalle las revisiones exhaustivas [9, 14-20] sobre los efectos de los ácidos grasos de omega 3 y omega 6 alimenticios sobre la superficie ocular.

2.1.3. Proteínas

A un nivel elemental las proteínas son diferentes de las otras dos macromoléculas porque contienen nitrógeno además del carbono, hidrógeno y oxígeno [12]. Las proteínas están compuestas de subunidades de aminoácidos. Aunque las proteínas pueden funcionar como una fuente de energía, su función principal es proporcionar soporte estructural a los músculos, huesos y piel, y facilitar la mayoría de las reacciones químicas que se realizan en el cuerpo actuando como enzimas [12]. Las principales fuentes alimenticias de proteínas incluyen carnes, lácteos, mariscos, y varios tipos de alimentos vegetales (por ejemplo, lentejas, frijoles, chícharos y soya).

2.2. Micronutrientes

A diferencia de los macronutrientes, se necesitan los micronutrientes en cantidades mucho más pequeñas y no sirven como fuentes de energía. Este grupo consiste en vitaminas y minerales, los cuales suelen servir como cofactores o coenzimas que son esenciales para llevar a cabo varias funciones corporales. Hay 13 vitaminas esenciales que subdividen en las que son hidrosolubles y las que son liposolubles [5]. Las vitaminas hidrosolubles son la tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9), cobalamina (B12) y ácido ascórbico (C) [12]. Las vitaminas liposolubles son las A, D, E y K [12]. Los minerales son sustancias sólidas e inorgánicas que realizan una amplia variedad de funciones en el cuerpo humano. Hay 16 minerales esenciales que se subdividen en aquellos que se necesitan en grandes cantidades (7 macrominerales) y en menores cantidades (9 minerales traza) los macrominerales son sodio cloro, potasio, fósforo, magnesio y azufre. Los minerales traza son hierro, zinc, yodo, selenio, cobre, manganeso, flúor, cromo y molibdeno [12]. Otros nutrientes traza que se sabe que son esenciales en pequeñas cantidades incluyen níquel, silicón, vanadio y cobalto [21]. En las secciones 3.1.2, 3.4.5 y 3.4.9 se analizan a mayor detalle los efectos de minerales y vitaminas selectos incluyendo sus deficiencias y suplementación sobre la superficie ocular.

2.3. Hidratación

El agua es un componente determinante de la alimentación. Hay cuatro funciones generales atribuidas al agua: funcionar como vehículo de transporte, como medio neutro para reacciones bioquímicas, como una fuente de lubricación o absorción de choque, y como un regulador de la temperatura corporal [12]. Para apoyar estas funciones, la junta de alimentación y nutrición del instituto de medicina recomienda que los hombres adultos consuman 3.0 l y las mujeres adultas consuman 2.2 l de agua al día [22].

El agua se transporta continuamente dentro y fuera de los sistemas de órganos del cuerpo, creando compartimentos especializados con sus propias concentraciones específicas de soluto. Aunque el agua como tal se mueve de manera pasiva en el cuerpo humano, de manera activa se regula la fuerza del movimiento del agua creando gradientes químicos a través de membranas semipermeables. Estos gradientes se proporcionan por diferencias en las concentraciones de electrolitos, o iones con carga disueltos en agua. La mayoría de los macrominerales son electrolitos; sodio y cloro, los componentes de la sal de mesa, son algunos de los más importantes [12]. Por lo tanto, la ingesta de sal desempeña un papel importante en la osmorregulación, que se define como el control estricto del equilibrio de fluidos en todo el cuerpo. Considerando que la película lagrimal es principalmente agua, se ha determinado que el estado de hidratación del cuerpo tiene influencia sobre la fisiología de la superficie ocular y lagrimal [23]. En la sección 3.2 se analiza este tema a detalle.

2.4. Excipientes, aditivos y componentes no nutricionales

Los alimentos procesados son aquellos que se han visto sujetos a cualquier cantidad de cambios a partir de su estado natural. Por ejemplo, simplemente cocinar un alimento es una forma de procesarlo. Sin embargo, los alimentos ultra procesados comprenden una clase de alimentos procesados que incluye la adición de colores, sabores, edulcorantes, emulsificantes, aglutinantes y conservadores artificiales u otros químicos [24].

Un excipiente alimenticio es cualquier sustancia que no cuenta con bioactividad por su propia cuenta, pero se agrega para promover la bioactividad de principios activos coingeridos [25]. Los químicos no nutricionales presentes en alimentos pueden incluir aditivos alimenticios o contaminantes, este último suele originarse de la contaminación ambiental. Algunos de estos químicos pueden tener propiedades toxicológicas. Se agregan los aditivos alimenticios para mejorar la frescura, sabor, textura o aspecto. Pueden ser sintéticos o naturales, derivados de plantas, animales o minerales [26]. Se pueden presentar los contaminantes en los alimentos debido a la contaminación ambiental (por ejemplo, mediante el agua, la tierra o el aire), o como resultado de la producción del alimento. Ejemplos de estos contaminantes son metales, dioxinas y bifenilos policlorados [27]. Los materiales utilizados en el empaquetado de alimentos como latas y frascos pueden contener sustancias químicas que pueden lixivarse hacia los alimentos. También, el uso de pesticidas y los procesos de producción o fabricación de alimento pueden resultar en la presencia de químicos no deseados en los alimentos [27]. Algunos de estos químicos no nutricionales pueden tener bioactividad en el cuerpo humano y en la superficie ocular como se analiza en la sección 3.3.

2.5 Alimentos integrales contra extractos nutritivos

El alimento, con toda su complejidad, es una unidad más fundamental que cualquier nutriente individual [28]. Los alimentos integrales representan complejos de macronutrientes, micronutrientes, compuestos bioactivos y sus interacciones concomitantes y, por lo tanto, es muy complicado identificar los efectos de nutrientes alimenticios individuales dentro o fuera del contexto de la dieta general [29, 30]. Adicionalmente a esta complejidad, el microbioma intestinal humano utiliza nutrientes como precursores metabólicos, alterando el contenido nutricional a medida que diferentes bacterias sintetizan o acceden a los nutrientes de la dieta del huésped [29].

El descubrimiento de que ciertas condiciones de la salud son causadas por la deficiencia de un nutriente individual y que se pueden curar proporcionando dicho nutriente de manera aislada fue un punto de inflexión para la salud pública. Ejemplos incluyen el escorbuto y el ácido ascórbico, pelagra y niacina, beriberi y tiamina, raquitismo y vitamina D, y defectos del tubo neural y el ácido fólico [31]. Se pueden utilizar suplementos alimenticios con la intención de mitigar, tratar o prevenir enfermedades [32], aunque los requerimientos regulatorios para los suplementos alimenticios difieren significativamente de los medicamentos, y varias de estas aplicaciones pueden no tener respaldo de evidencia clínica de buena calidad, como se analiza en la sección 3.4 [30]. Puede haber preocupaciones adicionales en la administración de suplementos incluyendo, pero no limitadas a: identificación de la fuente auténtica de las materias primas, pureza, presencia de otros compuestos activos, calidad, falta de evidencia experimental, publicidad engañosa, contaminación e interacciones entre los suplementos y fármacos [32]. Por lo tanto, con respecto a la prevención de enfermedades crónicas, dietas o remedios alimenticios que se enfocan en nutrientes individuales se pueden considerar como ejemplos de la ineptitud de un enfoque principalmente reduccionista [33]. La idea de realizar más investigación sobre el concepto de la sinergia de los alimentos [34] tiene respaldo a partir de cómo los nutrientes extraídos no cuentan con la coordinación inherente en los alimentos integrales, y que los ensayos clínicos suelen ser incapaces de demostrar la eficacia de nutrientes aislados [31].

En la sección 3.4 se analizará a detalle los suplementos para los cuales hay evidencia suficiente para sugerir una contribución positiva a la micro nutrición.

2.6 Sobrenutrición

Tanto en países desarrollados como en desarrollo la desnutrición está perdiendo presencia contra la sobre nutrición y cambiando la carga de padecimientos de enfermedades infecciosas a no transmisibles [35]. Los patrones alimenticios están demostrando un aumento en el consumo de alimentos “convenientemente” densos en energía, ultra procesados y “rápidos” (en el sentido de comida rápida y no restricción de alimentos) [36].

La sobrenutrición es un problema complejo que involucra señalización neuroendocrina, microbioma intestinal y disfunción de metabolismo de lípidos y glucosa [37] la sobrenutrición crónica crea un ambiente de inflamación sistémica que conlleva a la “insensibilidad inducida por sobre estimulación”, un fenómeno presente de manera común en trastornos metabólicos y obesidad [38].

La obesidad, que suele ser resultado de la sobre nutrición, se define como el exceso de peso corporal compuesto de una acumulación de reservas energéticas en forma de depósitos de grasa [39]. Esta adiposidad crónica resulta en afectaciones al metabolismo de la glucosa lípidos y proteínas detonando inflamación crónica, sistémica y de bajo grado que vuelve insensibles a las células a la regulación hormonal [36, 38]. El síndrome metabólico es un acumulado de anomalías metabólicas interrelacionadas incluyendo resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia como los cuales se analizan en la sección 4.1.3 [40]. Una marca distintiva del síndrome metabólico como resultado de la sobrenutrición es la acumulación de tejido adiposo, que después se infiltra mediante células inmunes, resultando en inflamación crónica de bajo grado [40]. Todas estas están caracterizadas como enfermedades crónicas en las cuales ciertas enfermedades de la superficie ocular se categorizan en mayor medida.

2.7. Restricción calórica

La restricción calórica consiste en la reducción crónica de la ingesta calórica total sin malnutrición [41], lo cual puede generar un potente efecto antiinflamatorio que altera el metabolismo celular y el microbioma intestinal para reducir el daño oxidativo y la inflamación [42] adicionalmente, la restricción calórica causa un aumento en la presencia de la bacteria comensal que produce ácidos grasos de cadena corta, lo que resulta en una mejora en la integridad intestinal [42]. La restricción calórica induce la disminución de hormonas anabólicas (como la hormona del crecimiento y la insulina), inhibe la vía activada por mitógeno de la proteína quinasa, suprime la inflamación mediante la regulación de creciente de interferón y las citocinas proinflamatorias, y reduce la especie de oxígeno reactivo [42].

La experiencia de la restricción alimenticia se sobrepone con los puntos culturales por patrones alimenticios centenarios, como lo es en Okinawa en Japón [43]. Por lo tanto, la regulación de la inflamación crónica mediante la dieta restringida en calorías ofrece una alternativa a las intervenciones farmacológicas y procesales para trastornos crónicos occidentales. En la sección 3.8.2 y 6 se analiza esto a más detalle.

2.8. Factores que influyen la nutrición

2.8.1. Edad

El cuerpo adulto en envejecimiento experimenta cambios dramáticos en densidad ósea, tono muscular, distribución de grasa, fisiología reproductiva y fisiología digestiva, entre otros cambios. En la adultez joven definida como las edades entre 19 y 30 años, el cuerpo suele ser relativamente estable [12], excepto para mujeres que pasan a través del embarazo, alumbramiento y lactancia. Normalmente se logra el punto máximo de salud y estado físico en esta edad, particularmente en adultos activos con una dieta bien balanceada. La mediana edad, que se extiende desde los 31 hasta los 50 años, es tan dinámica como la anterior es estable [12]. La adultez mayor se extiende desde la edad de los 51 años hasta la muerte y está marcada por una disminución en los niveles hormonales, redistribución de grasa, y piel más delgada y menos resiliente en la adultez mayor [12]. Incluso en la ausencia de enfermedades renales, hay una disminución de la función hepática, que puede afectar la composición electrolítica e interferir con la hidratación óptima [12]. El tracto gastrointestinal también se vuelve menos eficiente para absorber vitaminas y minerales esenciales, potencialmente causando predisposición a deficiencias [12].

2.8.2. Sexo

Varias entidades gubernamentales reguladoras como aquellas del Reino Unido [44], unión europea [45], EE.UU., y Canadá [46- 49], han recomendado valores de ingesta alimenticia para varios macronutrientes y micronutrientes. Normalmente se recomienda en diferentes valores para hombres y mujeres a lo largo de su vida. Sin embargo, el sexo biológico suele ser una variable de confusión, ya que el peso corporal es el principal factor de diferenciación entre las diferentes recomendaciones para adultos hombres y mujeres [50].

2.8.3. Etnia

Usualmente la dieta y alimentos específicos se encuentran enraizados en las normas culturales [51]. Por el contrario, la aculturación alimenticia, común para inmigrantes y poblaciones indígenas, es la adopción de prácticas alimenticias de la cultura dominante dentro de la cual varían grados de conservación de prácticas tradicionales que generan resultados diversos de salud [52- 55].

Por ejemplo, personas con etnicidad hispánica que adoptan la cultura de los EE. UU. y reducen la influencia de su cultura tradicional han reportado apropiarse de una dieta de calidad disminuida con respecto a aquellos que retienen su cultura tradicional [56]. Una revisión sistemática de estas prácticas [57] reportó evidencia acumulada que sugiere que las personas de etnicidad hispánica nacidas en los EE. UU., hablando principalmente inglés, y asumiendo la cultura dominante de los EE. UU. (determinados según las escalas de aculturación), generalmente consumían menos frutas y vegetales, pero más sal azúcar añadida y calorías de grasa, y comían más alimentos fuera de casa que aquellos con menor asimilación [57].

El cambio alimenticio reportado con más frecuencia en inmigrantes a los EE. UU. es el aumento en el consumo de carnes rojas y comida rápida o chatarra (alimentos densos en energía y ricos en grasas y azúcar, y bajos en nutrientes que contribuyen a la energía diaria con un costo asequible [5]) y un aumento asociado en el índice de masa corporal (IMC) [58].

2.8.4. Factores socioeconómicos

hoy se tiene bien documentado que, en países prósperos, un mal estado de salud y calidad alimenticia se asocian con un estado socioeconómico bajo, con hallazgos similares reportados de manera exponencial en países de bajos y medianos ingresos. Estos hallazgos sugieren que los factores socioeconómicos tienen un efecto contraproducente independiente sobre la alimentación [59].

Se reporta que los adultos en los EE. UU. con un mayor ingreso se apegan mejor a los lineamientos alimenticios [60]. El índice de menor calidad alimenticia registrada en comunidades de bajos ingresos podría adjudicarse al acceso limitado a alimentos más saludables debido al costo y acceso a instalaciones para prepararlos, generando el espectro de mayor inseguridad alimenticia en grupos de estado socioeconómico menor [61].

El nivel educativo puede afectar no solamente la capacidad de adquisición relacionada con el ingreso, sino también la exposición a, y el entendimiento de la información alimenticia. Las encuestas de examen de salud y nutrición nacional realizadas en los EE. UU. desde 1971 hasta el 2002 sugieren que, aunque la ingesta total de energía o cantidad de alimentos consumidos parecía tener poca disparidad por la educación, la ingesta de micronutrientes, frutas y vegetales se vio reducida en un menor nivel educativo en todas las encuestas [62]. Generalmente un aumento en el consumo de pescado, nueces y semillas junto con una reducción de carnes rojas y procesadas se observan en individuos con mayor nivel educativo y mujeres lo cual se ha sugerido que es causado tanto por preocupaciones de salud como de cambio climático [63].

En economías en desarrollo donde está ocurriendo una “transición nutricional”, existe una preocupación sobre los malos hábitos alimenticios y el aumento de la prevalencia de enfermedades no transmisibles como lo es en partes de Asia, África, Medio Oriente y Latinoamérica [64]. Esto también se ha observado en chicos adolescentes en China que adoptan los hábitos de comida rápida de aquellos en grupos socioeconómicos más bajos en países en desarrollo [65] estos hallazgos sugieren que hay una adopción transicional de patrones nutricionales socioeconómicos menores durante periodos de desarrollo económico acelerado [64]. En 2018, más del 50% de adultos en los EE. UU. reportaron consumir 3 o más comidas fuera de casa a la semana [64]. Australia también reportó que los grupos con mayor desventaja socioeconómica suelen optar por alimentos menos saludables cuando están fuera de casa [64]. La comida rápida suele ser baja en granos integrales, fruta, vegetales, nueces y semillas, pero rica en azúcar, sodio y carne procesada que, junto con una elevada ingesta de alcohol, son factores principales de muerte temprana y discapacidades [63]. Estudios realizados en Europa, EE. UU., Australia, Nueva Zelanda, y cada vez más en Asia, han encontrado que un estado socioeconómico más bajo suele asociarse con un aumento en la frecuencia de comidas fuera de casa, donde aquellos que viven en las zonas más pobres tienen una mayor exposición a fuentes de comida rápida que aquellos en áreas menos marginadas [64]. En general, la literatura sugiere de sobremano que aquellos en grupos socioeconómicos más bajos son más susceptibles a inequidades alimenticias con un aumento concomitante en la obesidad y enfermedades crónicas [64].

3. Nutrición y la superficie ocular

3.1. Nutrición

Al considerar que constituye una dieta que sea óptima para la salud de la superficie ocular, esta sección del informe considera cada elemento de la nutrición y su impacto conocido sobre la superficie ocular.

Es importante tener en cuenta que, al analizar los elementos alimenticios individuales, el total (interacciones alimenticias potenciales de los alimentos integrales) tiene mayor influencia que la suma de sus partes individuales. Por lo tanto, investigar las sustancias nutritivas individuales en aislamiento puede estar plagado con inconsistencias o conclusiones erradas [66], como se analiza en la sección 2.5.

El análisis de los estudios específicos reportados sobre macronutrientes con respecto a la salud de la superficie ocular se realiza dentro de su propio contexto. Sin embargo, para varios de los grupos alimenticios, su relación con la disbiosis intestinal y la inflamación crónica es el punto central, con la inflamación concomitante asociada con la enfermedad de la superficie ocular como se analiza en la Sección 3.9.

3.1.1. Macronutrientes

3.1.1.1. Ácidos grasos poliinsaturados. Como se mencionó en la sección 2.1, los ácidos grasos poliinsaturados de omega 3 incluyen ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados de omega-6 incluyen ácido linolénico, ácido dihomo- γ -linolénico y ácido araquidónico [67]. Con respecto a la resolución de los trastornos inflamatorios de la superficie ocular, la investigación que utilizó un modelo de ojo seco de ratón demostró que las resolvinas y las protectinas (derivados de ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 que ayudan a resolver la inflamación aguda [68]) inhiben la infiltración de leucocitos y mejoran la actividad macrófaga, resultando en una mayor integridad epitelial de la córnea y un aumento en la producción lagrimal [69-71]. La neuroproteína generada por el ácido docosahexaenoico juega un papel en el control de la inflamación de la superficie ocular, además de ofrecer neuroprotección [72]. La salud neurogénica corneal es esencial para la salud de la superficie ocular y se puede presentar queratitis neurotrópica cuando se dañan los nervios corneales. Cuando hay un daño en el reflejo de parpadeo y en la producción de lágrimas, se presenta la ruptura epitelial espontánea, deficiencia en la curación de heridas y ulceración corneal [72]. Un estudio involucrando 26 individuos con diabetes y 21 controles saludables reportaron una relación positiva entre el índice de omega 3 sistémico y los parámetros de nervio corneal [73], lo que sugiere que la ingesta de omega 3 puede tener un impacto sobre la salud del nervio corneal.

Un estudio cruzado de 32740 mujeres profesionales saludables en edades entre 45-84 años, quienes participaron en el estudio de salud de la mujer, [74] identificó 1546 (4.7%) participantes quienes reportaron un diagnóstico clínico de síndrome de ojo seco. Después de ajustar los factores demográficos, terapia hormonal y la ingesta total de grasa, la razón de probabilidad (intervalo de confianza 95% [IC]) para los ácidos grasos de omega 3 más elevado contra el quinto más bajo fue 0.83 (0.70-0.98), $p=0.05$ y se asoció una razón más elevada de consumo de ácido graso de omega-6 a omega 3 con un riesgo aumentado significativamente de síndrome de ojo seco, con una razón de probabilidad (IC)= 2.51 (1.13-5.58) para >15 a 1 contra <4 a 1 ($p=0.01$). Adicionalmente, el consumo de atún se asoció de manera inversa con el síndrome de ojo seco (razón de probabilidad = 0.81, IC = 0.66-0.99 para 2-4113 g (4 onzas) porciones por semana, y un razón de probabilidad = 0.32, IC = 0.13-0.79 para 5-6 porciones por semana contra ≤ 1 porciones por semana, $p=0.005$). En general, se asoció una ingesta alimenticia mayor de ácidos grasos de omega 3 con una disminución en la presencia de síndrome de ojo seco en mujeres. Los hallazgos contradictorios sobre el papel de los ácidos grasos de omega 3 en el manejo del síndrome de ojo seco dan evidencia indirecta adicional acerca de que la ingesta de omega 3 puede tener secuelas sobre la superficie ocular [75]. En la sección 3.4.6 se analiza a mayor detalle la suplementación con ácido graso de omega 3.

3.1.1.2. Aceites vegetales y semillas

3.1.1.2.1. Aceite de oliva. La evidencia directa sobre el aceite de oliva extra virgen y sus contribuciones a la superficie ocular es deficiente. Se eligió el aceite de oliva extra virgen como placebo para diferentes estudios

dónde se investigan los efectos de ácidos grasos de omega 3 por vía oral sobre la salud de la superficie ocular [76-82] y en la sección 3.4.6.1. se analiza si es probable que esto pudiera ser un factor determinante en los análisis que pudiera ser dependiente de la dosis.

3.1.1.2.2. Aceite de linaza. El aceite de linaza está compuesto aproximadamente por 50% de ácido α -linolénico (un ácido graso de omega 3 de cadena corta). En la sección 3.4.6 se analizan a mayor detalle los estudios sobre la ingesta de linaza para tratar enfermedades de la superficie ocular.

3.1.1.2.3. Aceite de onagra. El aceite de onagra es una fuente rica de ácidos grasos de omega 6. Una revisión de ensayos clínicos sobre el aceite de onagra por vía oral sugirió que en general había mejoras posibles sobre la comodidad ocular y la inflamación, pero citó limitaciones en el diseño del estudio que podrían haber alterado los resultados [83].

3.1.1.2.4. Aceite de palma, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados. A diferencia del aceite de oliva y aceite de linaza, los aceites vegetales como el de palma, maíz, soya, semilla de algodón, cártamo, girasol y aceites vegetales hidrogenados pueden contribuir a una relación omega 6 a omega 3 subóptima en la dieta general, lo que puede causar una predisposición en el cuerpo a la inflamación crónica [84]. Adicionalmente, se asocia el consumo de ácidos grasos trans, producidos por la hidrogenación parcial de aceites vegetales con niveles más elevados de inflamación sistémica en mujeres [85]. Independientemente de otros factores de riesgo, la ingesta de grasas trans y menores ingestas de grasa poliinsaturada aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 [86], y ya que la diabetes tipo 2 puede afectar la superficie ocular (sección 4.1.4), puede haber un vínculo entre las grasas trans y la salud de la superficie ocular.

3.1.1.3. Azúcares y edulcorantes artificiales. Mientras menos refinada sea una fuente de azúcar natural, mayor será su valor nutritivo [87]. Por ejemplo, el azúcar Turbinado es el azúcar menos refinada, que junto con la melaza negra (ambos de la caña de azúcar), contiene cantidades significativas de calcio, magnesio, potasio y hierro. El néctar de agave contiene cantidades trazas de hierro, calcio, potasio y magnesio, pero también tiene concentraciones significativas de fructosa; los niveles de fructosa en el néctar de agave son más elevados que el jarabe de maíz con alta fructosa, el cual se ha asociado con la inducción de grasa abdominal, triglicéridos elevados, enfermedades del corazón y resistencia a la insulina [88]. No existe evidencia directa sobre su impacto en la superficie ocular. Los edulcorantes artificiales se categorizan en 2 grupos edulcorantes nutritivos (o bajos en calorías), que añaden algo de valor energético (calorías) a la comida, o edulcorantes no nutritivos de alta concentración que no añade ningún valor calórico, ya que se utilizan en pequeñas cantidades [87]. En general, el cuerpo humano no utiliza edulcorantes artificiales, y por lo tanto durante mucho tiempo se consideraron como una herramienta útil para la pérdida de peso con efectos metabólicos mínimos. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los edulcorantes artificiales pueden asistir en la pérdida de peso para aquellos que sufren de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 [89]. Sin embargo, un número elevado de estudios ahora sugieren que los edulcorantes artificiales inducen el síndrome metabólico (consultar sección 2.6) y el desarrollo de intolerancia a la glucosa y aumento de peso, lo cual puede deberse parcialmente a la perturbación del microbioma intestinal [90]. Tales intervenciones perjudiciales pueden dar como resultado una respuesta inflamatoria, disbiosis y trastornos metabólicos [91], aunque no existe evidencia del impacto directo sobre la superficie ocular.

3.1.1.4. Gluten. En algunos cereales se encuentra el gluten, una mezcla compleja de proteínas ricas en glutamina y prolina. Las dietas sin gluten tienen respaldo en el tratamiento de enfermedad celíaca, posiblemente también en las alergias al trigo en algunas enfermedades crónicas incluyendo artritis reumatoide, y en la enfermedad de intestino inflamatorio [92]. El peligro de las dietas sin gluten en poblaciones saludables es que excluye varios carbohidratos complejos, y puede dar como resultado deficiencias nutritivas de fibra y ciertas vitaminas y minerales, con un potencial intercambio de aumento en grasas y azúcares que se encuentran en productos sin gluten procesados. Esto tiene un aumento inflamatorio potencial asociado [92] con evidencia de deficiencias nutricionales de tales dietas que resultan en afectación a la salud ósea y anomalías reproductivas y un mayor riesgo de síndrome metabólico [93].

Aunque se puede desarrollar la inflamación de superficie ocular en individuos con enfermedad celíaca, parece que predominantemente se debe a mecanismos reportados para otros trastornos crónicos o autoinmune, y eliminar el gluten de la dieta podría reducir la inflamación de la superficie ocular debido a una reducción general en la exacerbación del padecimiento [94]. No hay evidencia directa acerca del impacto del gluten o su ausencia sobre la superficie ocular.

3.1.2. Micronutrientes

Las deficiencias más comunes a nivel global son las de hierro, vitamina A y yodo, particularmente en menores y mujeres embarazadas [95]. Al menos la mitad de todos los menores a nivel global, menores de 5 años, sufren de deficiencias vitamínicas y de minerales [95]. Los países de bajo y mediano ingreso cuentan con una carga desproporcionada de deficiencias de micronutrientes [95]. En la homeostasis de la superficie ocular los micronutrientes juegan un papel importante [95]. En la siguiente sección se analiza su impacto sobre la superficie ocular, y en la sección 3.4. se analiza el impacto de su suplementación.

3.1.2.1. Vitaminas. Las principales vitaminas asociadas con las enfermedades de la superficie ocular son las vitamina A, B₁₂, C y D [96].

3.1.2.1.1. Vitamina A. La vitamina A es un grupo de compuestos orgánicos nutricionales que incluye retinol, retinal (de origen animal) y varios carotenoides de provitamina A (especialmente beta-caroteno) que se pueden encontrar en frutas y vegetales. Es esencial para el mantenimiento del sistema inmune, crecimiento y desarrollo, incluyendo el metabolismo y la diferenciación del epitelio de la superficie ocular [97]. La vitamina A tiene un mecanismo de acción complejo, cómo aumentar la síntesis de citocromo p 450 de eicosanoides en modelos humanos in vitro de la conjuntiva y córnea [98]. La vitamina A también estimula la síntesis de mucina 4 (MUC4) que se encuentra en las células epiteliales de la conjuntiva [99]. Adicionalmente, se ha demostrado que la vitamina A está involucrada en la disminución de la expresión del receptor andrógeno en la superficie ocular [100]. En un modelo de ojo seco de rata, se determinó que la sobreexpresión de queratinocito transglutaminasa está asociada con la queratinización anormal de la córnea debido a la deficiencia de vitamina A [101]. Esto se revisa a más detalle en el informe *TFOS Life-style: Impacto f electve medications and procedures on the ocular Surface* [102] y en otros lados [103].

La deficiencia de vitamina A es la forma más frecuente de desnutrición que contribuye a enfermedad ocular en el mundo en desarrollo; también es la principal causa de ceguera en la infancia en el mundo [104, 105]. La deficiencia de vitamina A causa cambios en la superficie ocular como la disminución o ausencia de células caliciformes, xeroftalmia y queratopatía ampollosa [106, 107]. La deficiencia a largo plazo de vitamina A causa metaplasia epitelial y queratinización, resultando en xeroftalmia, manchas de Bitot, queratomalacia y perforación corneal [108].

3.1.2.1.2. Vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂, también conocida como cobalamina, es un cofactor en la síntesis de ADN, en el metabolismo de ácidos grasos y en el metabolismo de aminoácidos. La vitamina B₁₂ se puede encontrar en alimentos como carne, pescado y productos lácteos. Es la única vitamina que contiene un ion metálico, cobalto. La vitamina B₁₂ es indispensable para la producción de eritrocitos y leucocitos. Junto con el ácido fólico, esta vitamina contribuye a la síntesis del ADN, aminoácidos y proteínas de la médula ósea. También es necesaria para el funcionamiento normal del tracto alimenticio y del sistema nervioso. La vitamina B₁₂ juega un papel esencial en la síntesis de mielina, y su deficiencia está conectada con mielopatía, neuropatía periférica y atrofia óptica [109]. En EE. UU., Se ha demostrado que la prevalencia de la deficiencia de vitamina B₁₂ varía entre rangos de edad, afectando al menos a 3% de aquellos entre los 20 y 39 años, 4% de aquellos entre los 40 y 59 años y 6% de aquellos de 60 años o mayores [110]. En un estudio de cohorte basado en la población, se encontró que la deficiencia de vitamina B₁₂ está asociada con un riesgo aumentado 1.6 veces de tener el síndrome de ojo seco (p = 0.002) [111].

3.1.2.1.3. Vitamina C. La vitamina C, también conocida como ácido l -ascórbico, es necesaria para la biosíntesis de colágeno, l-carnitina y el metabolismo de proteínas [112]. Es un antioxidante fisiológico importante y regenera otros antioxidantes, incluyendo la vitamina E [112].

La vitamina C también juega un papel crucial en los procesos inmunológicos y mejora la absorción de hierro [113]. Esta vitamina no se puede sintetizar de manera endógena por humanos y sus mejores fuentes son las frutas y vegetales [114]. La vitamina C se puede encontrar en las lágrimas, y posiblemente esté involucrada en la defensa anti oxidativa [115]. Además, la vitamina C tiene un papel en la recuperación corneal después de una lesión [116].

3.1.2.1.4. Vitamina D. La vitamina D juega un papel esencial en varias funciones biológicas, incluyendo la homeostasis del calcio, regulación inmune, proliferación, diferenciación y apoptosis celular, y la angiogénesis. La vitamina D se obtiene a través del consumo alimenticio y se produce en la piel después de exposición directa a la luz solar [117]. Su nivel en las lágrimas humanas es más elevado que en el suero [118]. En la córnea humana, esta vitamina se somete a metabolismo activo debido a la presencia de 1-alfa-hidroxilasa, la enzima clave que activa la vitamina D₃ a calcitriol, su metabolito activo [119]. Se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con la patogénesis del síndrome de ojo seco [120], en particular con la metaplasia escamosa conjuntiva y una pérdida de las células caliciformes conjuntivas [121]. Adicionalmente, se ha visto implicada la vitamina D en la modulación de la absorción sistémica de calcio que promueve la secreción de fluidos en las glándulas salivales y lagrimales [122]. Se ha encontrado una correlación significativa entre los niveles de vitamina D en suero y la producción lagrimal, y síntomas de estabilidad y resequeidad ocular [123]. Se han reportado en revisiones sistemáticas y estudios de metaanálisis que se asocia la deficiencia de vitamina D con la exacerbación e inicio de los síntomas de resequeidad ocular [124-126].

3.1.2.2. Minerales. El selenio es un micronutriente esencial que cuenta con una acción sinérgica con la vitamina E como un antioxidante [5] protege células, membranas celulares, membranas mitocondriales y ADN contra los efectos nocivos de radicales de oxígeno libres. La principal fuente alimenticia del selenio son nueces de Brasil, carne, pescado, mariscos y cereales. Los efectos biológicos del selenio se ven mediados en gran medida por proteínas que contienen selenio (selenoproteínas) [127]. Dentro del grupo de las selenoproteínas, la selenoproteína P genera la glándula lagrimal y se secreta en las lágrimas, proporcionando selenio al epitelio corneal [128]. En el síndrome de ojo seco, se ha encontrado que el nivel de selenoproteína P en las lágrimas ha disminuido, y se piensa que la deficiencia de selenio resulta en daño oxidativo a la superficie ocular [128].

La lactoferrina se presenta de manera natural como una glicoproteína que se fija al hierro. Se produce y se secreta a través de células epiteliales de mucosa y neutrófilos en las especies mamíferas, incluyendo humanos. Suele presentarse en fluidos como leche, saliva y lágrimas. Ya que la lactoferrina muestra efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos, su aplicación tópica puede ayudar a mantener un sistema de superficie ocular saludable. Un estudio reportó una relación entre los niveles bajos de lactoferrina lagrimal, y el desarrollo del síndrome de ojo seco y meibomitis crónica [129]. Se encontraron niveles más bajos de zinc, cobre y selenio en suero en 50 pacientes con queratocono avanzado en comparación con 50 controles saludables, lo que sugiere un posible papel de actividad antioxidante de estos elementos traza en la etiología de queratocono avanzado y un posible papel como opción de tratamiento [130]. Estudios previos han sugerido papeles enzimáticos de estos elementos en el metabolismo del tejido conectivo que resulta en estrés oxidativo en tejidos, síntesis anormal de colágeno y degradación afectada de colas [130]. Aún no se han realizado ningún ensayo para considerar el efecto de la suplementación mineral en la reducción del progreso del queratocono.

3.2. Hidratación

La hidratación suficiente es esencial para el funcionamiento óptimo del cuerpo humano incluyendo el desempeño físico y cognitivo [131- 133]. Se ha asociado el aumento de la ingesta de agua con beneficios para la salud como un aumento en hidratación cutánea [134] y la reducción del asma relacionado con el ejercicio y la urolitiasis [135]. Sin embargo, hasta la fecha ha habido pocos estudios que hayan evaluado el papel del estado de hidratación o ingesta de agua al nivel de la salud de la superficie ocular, incluyendo individuos con síndrome de ojo seco.

Dos estudios han reportado un vínculo entre la osmolalidad plasmática, un indicador de hidratación general, y la osmolalidad lagrimal [136-137]. El primero, un estudio cruzado realizado en un hospital ($n=111$), encontró que los pacientes con ojo seco (definido por la osmolalidad lagrimal, tiempo de desintegración lagrimal y síntomas de ojo seco) tenían una osmolalidad plasmática mayor que el grupo de control sin ojo seco [136]. El segundo, un estudio más pequeño ($n=14$), encontró que la osmolalidad plasmática y la osmolalidad lagrimal tienen una fuerte correlación ($r=0.93$) en voluntarios saludables ejercitados bajo calor con restricción de fluidos [137]. Los autores especularon que la deshidratación puede aumentar la osmolalidad lagrimal al disminuir la función de la glándula lagrimal [137]. Ningún ensayo clínico ha investigado específicamente el efecto de la ingesta de agua sobre los parámetros de la superficie ocular. Un ensayo clínico aleatorizado donde se consideraron los efectos del consumo de la cafeína por vía oral sobre la producción lagrimal no encontró ningún cambio en los resultados del puntaje de Schirmer con respecto al grupo control que bebió 200 ml de agua únicamente (evaluados entre los 45 y 180 minutos después de su consumo) [138]. Un estudio basado en población que incluía 51551 participantes en Países Bajos investigó la asociación entre la ingesta de agua (de todas las fuentes alimenticias evaluadas a través de cuestionarios de frecuencia de alimentos) y el volumen de orina a las 24 horas como indicadores de la hidratación sistémica y el ojo seco como una variable del resultado [139]. Ni la ingesta de agua ni el volumen de orina se vieron asociados con un riesgo protector del ojo seco (ya sea en diagnóstico clínico o síntomas de ojo seco). Los resultados no cambiaron después de contabilizar por más de 70 comorbilidades y medicamentos [139]. Se ha utilizado el concepto de beber más agua para los ojos secos como una estrategia de manejo adjunta para pacientes y también algunos médicos lo pueden recomendar [137,140]. Sin embargo, con base en los estudios actuales limitados, la ingesta aumentada de agua no se ha vinculado directamente a una mejora en el ojo seco o a mejores resultados de superficie ocular. Futuros estudios longitudinales deberían investigar si el aumento en la ingesta de agua es benéfico en pacientes con síndrome de ojo seco.

3.3. Excipientes, aditivos y componentes no nutricionales

3.3.1. Químicos de interferencia endocrina

Como se analiza en el informe de *TFOS Lifestyle: Impact of environmental conditions on the ocular Surface* [141], los químicos de interferencia endocrina, también mencionados como alteradores endocrinos como son compuestos que se pueden enlazar a los receptores hormonales de células para activar o bloquear la acción o interferir con la síntesis, secreción o transporte de hormonas [142, 143]. Los químicos de interferencia endocrina pueden afectar varias hormonas, incluyendo hormonas sexuales, que son particularmente importantes en la salud de la superficie ocular [144]. La fuente principal de la exposición a químicos de interferencia endocrina para humanos es mediante su ingesta, por ejemplo, mediante pesticidas que terminan en la cadena alimenticia, y el lixiviado de contenedores alimenticios o su contaminación durante la fabricación o procesamiento de alimentos. Ejemplos de químicos de interferencia endocrina que se encuentran comúnmente en los productos son los bisfenoles A, S y F, alquilfenoles, diclorodifeniltricloroetano, ftalatos y parabenos [145]. Una revisión sistemática sobre los efectos de los químicos e interferencia endocrina sobre el microbioma humano llegó a la conclusión de que existe mayor evidencia acerca de que estos químicos cambian la diversidad de la microbiota residente cómo incluyendo el microbioma intestinal [146]. Un estudio que revisó la exposición al azinfos-metil organofosfato, un insecticida, encontró en granjeros alteraciones significativas de la microbiota bucal oral con menos diversidad bacteriana después de la exposición [147]. No hay suficientes estudios sobre el efecto de los diferentes químicos de interferencia endocrina relacionada con enfermedad de superficie ocular. La siguiente sección revisa los impactos conocidos sobre la superficie ocular del bisfenol-A y ftalatos.

3.3.1.1. Bisfenol-A. El bisfenol-A es un compuesto químico utilizado en la producción de plásticos, incluyendo contenedores de bebidas y alimentos. Es uno de los químicos de interferencia endocrina más estudiados en el contexto de la salud. Tiene la capacidad de fijarse a receptores de estrógeno, pero se ha estimado que solo tiene una afinidad de fijación de 1/1000 a 1/10000 del estradiol natural [148].

En un estudio *in vitro* que observó las células dendríticas derivadas de monocitos de pacientes con síndrome de Sjögren primario, la exposición a bisfenol A aumentó la expresión del receptor α de estrógeno y alteró la función de esas células, incluyendo la inducción a una mayor expresión de interferón γ y ARNm interleucina-17 en células T. Los autores sugirieron que la exposición a bisfenol A podría acelerar el desarrollo y deterioro en función al síndrome de Sjögren primario [149]. En un estudio pequeño de caso control ($n=33$ ojo seco, $n=21$ controles), se encontraron correlaciones positivas significativas entre las señales del síndrome de ojo seco y varios químicos de interferencia endocrina en la orina, incluyendo metilparabeno, etilparabeno, ácido meti-protocatéuico y triclocarbán [150]. Sin embargo, no se encontró asociación con el bisfenol A o S. Así mismo, no se encontró diferencia clara como resultado del consumo de líquidos de botellas de plástico o alimentos enlatados entre los pacientes con ojo seco y los controles, lo que puede indicar que esos compuestos se distribuyen ampliamente o que el tamaño de muestra limitado obstaculizó cualquier conclusión sólida que se obtenga [150].

3.3.1.2. Ftalatos. Los ftalatos son ésteres de ácido ftálico. Se utilizan frecuentemente para aumentar la flexibilidad y durabilidad de las matrices de polímero plástico y se encuentran en cosméticos (consultar el reporte *TFOS Lifestyle: Impact of cosmetics on the ocular Surface* [151]), artículos de niños, plásticos y materiales de almacenamiento de alimentos. Los humanos se exponen mediante alimentos que han estado en contacto con productos que contienen ftalatos o contaminación del aire. Hasta la fecha no se han realizado estudios sobre la ingesta alimenticia de ftalatos y enfermedades de la superficie ocular, pero se ha asociado la exposición a ftalatos aéreos con irritación de las membranas mucosas, incluyendo síntomas oculares [26].

3.3.2. Mercurio

El mercurio es un metal pesado que, incluso en pequeñas cantidades, puede ser extremadamente tóxico para los humanos. La teratogenicidad y la neurotoxicidad, incluyendo a la retina y al nervio óptico, son efectos adversos importantes, pero también se han mostrado efectos inmunotóxicos [27]. La vía más común para la intoxicación con mercurio es mediante el consumo de mariscos contaminados con mercurio [145]. En un estudio cruzado de 22 trabajadores masculinos de una planta metalúrgica quienes han tenido intoxicación sistémica por mercurio, los síntomas en la superficie ocular fueron frecuentes [152]. Específicamente, el aumento en la osmolalidad lagrimal alteró los niveles de lagrimales de citocina, alteraron la sensibilidad de la córnea y perturbaron la morfología del nervio corneal subbasal [152]. En dos estudios coreanos independientes basado en población, se vincularon concentraciones en sangre de mercurio con síntomas de ojo seco [153, 154]. En una muestra con 4761 adultos, aquellos con síntomas de ojo seco presentaron niveles de mercurio en sangre que excedían los niveles medios con mayor frecuencia que aquellos sin síntomas de ojo seco (51.7% contra 45.7%, $p=0.02$) [153]. En 23376 participantes, se asociaron significativamente las concentraciones de mercurio en sangre con la presencia de síntomas persistentes de ojo seco (razón de probabilidad: 1.39 (IC: 1.02-1.89) para personas en el tercer tercil contra el tercer tercil de concentración de mercurio en la sangre [154]. En datos analizados de 6587 adultos, se encontró que la exposición ambiental al plomo y al mercurio estaba relacionada con el desarrollo de pterigión (razón de probabilidad 2.22 (IC: 1.30, 3.78) y 1.64 (IC: 1.04, 2.59), respectivamente [155]). Los autores de estos estudios han propuesto varias hipótesis patofisiológicas: primero, la neurotoxicidad del sistema nervioso autónomo, acumulación de mercurio en la conjuntiva y la aceleración de las reacciones de radicales libres que resultan en la inflamación del epitelio de la superficie ocular; y tercero, el aumento en la osmolalidad plasmática resultando en un aumento en la hiperosmolaridad lagrimal [153,154].

3.3.3. Alcohol

Dos estudios intervencionistas pequeños han investigado el efecto de un evento único de ingesta de alcohol en varios parámetros de la superficie ocular, y encontraron un aumento en la osmolalidad lagrimal, disminución del tiempo de desintegración lagrimal y más dolor ocular en las horas posteriores al consumo de alcohol (0.75 g/kg de etanol o 200 ml de vodka 25%) [156, 157].

Se detectó el alcohol en la película lagrimal 2 horas después de su ingesta, pero no después de 8 horas [156]. Se encontró con un metaanálisis que incluía 10 estudios (9 controles de caso y uno cruzado) que el consumo del alcohol tenía una asociación débil con el síndrome de ojo seco. No se observó ningún aumento claro del riesgo de ojo seco en bebedores empedernidos y los autores atribuyeron esto a un posible efecto protector de la neuropatía temas asociados con el abuso del alcohol [158]. Hubo una gran heterogeneidad entre los estudios incluyendo la valoración de la ingesta de alcohol y ojo seco, y ninguno de ellos se diseñó principalmente para valorar el efecto del uso del alcohol. Un estudio con una población grande en los Países Bajos (n = 77145) encontró que el uso de alcohol en mujeres se puede asociar con el aumento en el riesgo de síntomas de ojo seco en comparación con el no consumo de alcohol, pero aumentar el consumo de alcohol tuvo efectos protectores en hombres. Los autores hicieron énfasis acerca de que los posibles efectos del alcohol específicos al sexo sobre la superficie ocular, con una interacción subyacente compleja entre los cambios hormonales, neuropatía corneal y sensibilidad, cambios en el sistema nervioso central, inflamación sobre la superficie ocular y parámetros de ojo seco [159].

No se ha vinculado el consumo de alcohol con el padecimiento de ojo alérgico en ningún estudio hasta la fecha, pero hay evidencia de que su consumo puede detonar alergias y promover la hipersensibilidad a diferentes alérgenos [160]. También se ha demostrado que el consumo de alcohol tiene un impacto sobre la eficacia y seguridad del uso de antihistamínicos H-1 orales [161]. Se necesitan más estudios longitudinales para elucidar los efectos a corto y largo plazo del consumo de alcohol sobre la superficie ocular. Se analizan los efectos del alcohol sobre la superficie ocular a mayor detalle en el informe *TFOS Lifestyle: Impact of lifestyle challenges on the ocular surface* [162].

3.3.4. Aditivos alimenticios y químicos no nutritivos

Aún no se ha publicado ninguna investigación relacionada con el posible efecto de aditivos alimenticios y químicos no nutritivos, como las nanopartículas, emulsificadores o potenciadores de sabor incluyendo glutaminasa y glutamato monosódico, sobre la superficie ocular. Se han asociado cada vez más estos compuestos con diferentes efectos nocivos para la salud en el cuerpo humano [163-165]. En el futuro, los estudios deberían examinar si juegan un papel sobre las enfermedades de superficie ocular.

3.4. Suplementos alimenticios

La sección previa resaltó la evidencia acerca del impacto de los elementos nutricionales individuales dentro de la dieta sobre la superficie ocular. Esto es notablemente difícil de estudiar, excepto en casos de deficiencias o excesos alimenticios obvios. Por lo tanto, la siguiente sección se concentra sobre la suplementación alimenticia. Los suplementos alimenticios son productos tomados por vía oral que contienen un ingrediente que pretende suplementar la alimentación. Pueden contener vitaminas, minerales, fibra, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, hierbas, productos botánicos, enzimas u otras sustancias. Sus formas comunes son pastillas, cápsulas, polvos, líquidos y barras [152]. Ya que es una combinación de palabras para “nutrición” y “farmacéutico”, los “nutracéuticos” son un sector de suplementos alimenticios con productos derivados de origen alimenticio que pretenden proporcionar beneficios a la salud adicionalmente a sus valores nutricionales normales. Las definiciones y controles regulatorios de los suplementos alimenticios y nutracéuticos difieren entre diferentes países.

3.4.1. Cafeína

En un estudio ciego controlado por placebo con 41 voluntarios saludables, la ingesta de cafeína (5 mg/kg peso corporal disuelto en 200 ml de agua), aumentó los puntajes de Schirmer significativamente de su valor inicial y en comparación con el placebo (200 ml de agua únicamente). Se observó este efecto en los primeros 90 minutos después de su ingesta y desapareció subsecuentemente [138]. En otro estudio controlado por placebo doble ciego 78 voluntarios saludables con abstinencia al consumo de cafeína por al menos 6 días, cápsulas de cafeína pura [5-7 mg/kg de peso corporal) aumentaron la altura del lago lagrimal por un promedio de 0.08 mm después de 60 minutos en comparación con el placebo [166].

También hubo asociaciones entre ciertos polimorfismos genéticos en el receptor de adenosina A2a y el citocromoP450 de los genes 1A2 en el aumento en la altura del lago lagrimal. No se ha realizado ningún ensayo en pacientes con síndrome de ojo seco, y tampoco se han realizado estudios a largo plazo, que se necesitan para determinar si la ingesta de cafeína es una posible opción de manejo del ojo seco. En un estudio de población grande que contó con 85302 participantes, se asoció el uso de cafeína (calculado a partir del consumo de café, té, refresco de cola y bebidas energizantes) con el efecto protector sobre el ojo seco (razón de probabilidad: 0.971 (IC 0.96-0.99) por cada 100 mg al día), pero no se observó este efecto protector después de la corrección de las comorbilidades asociadas con ojo seco [167]. De manera similar, en un estudio basado en población de Corea de 9752 adultos, disminuyó la prevalencia de ojo seco al aumentar el consumo de café, pero el efecto protector aparente no permaneció después de la corrección para edad y sexo [168]. En un estudio más pequeño en residentes de una comunidad de Nueva Zelanda (n= 322) el aumento en el consumo de la cafeína fue un efecto protector apenas significativo para el ojo seco [como lo definen los criterios del taller II de Tear Film and Ocular Surface Dry Eye (TFOS DEWS II), razón de probabilidad 0.82 (IC: 0.68 - 0.99) por porción por día] en un modelo multivariado que investigaba múltiples factores modificables de estilo de vida [169]. En el pasado otros estudios basados en población más pequeñas no han mostrado ninguna asociación clara con la prevalencia e incidencia del ojo seco [169- 174], con la excepción de un estudio de prevalencia donde se encontró un efecto protector significativo para consumidores de cafeína [175]. Por lo tanto, con base en la evidencia actual, no parece que la cafeína (que no causa pérdida de fluidos en exceso del volumen ingerido a pesar de su efecto diurético leve) sea un factor de riesgo del síndrome de ojo seco y puede tener efectos benéficos sobre la producción y síntomas lagrimales, pero se necesita investigación adicional para verificar los hallazgos.

Un ensayo pequeño en consumidores de poca cafeína demostró que la ingesta de cafeína (cápsula de 4 mg/kg por peso corporal) redujo la deformabilidad corneal y aumentó los valores de presión intraocular, lo que implica que también es importante considerar los factores exógenos en el diagnóstico y manejo de trastornos caracterizados por cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea [176]. En el informe *TFOS Lifestyle: Impact of lifestyle challenges on the ocular surface* se analizan la mayor detalle los efectos de la cafeína sobre la superficie ocular, incluyendo sus mecanismos de acción [162].

3.4.2. Colágeno

El colágeno es la proteína estructural más abundante en varios tejidos conectivos, incluyendo la piel, huesos, esclera, y córnea. El objetivo de la vinculación cruzada mediada por riboflavina es retrasar la progresión del queratocono. Se utilizan principalmente los suplementos alimenticios basados en colágeno, que se extraen de fuentes animales, en el campo de la dermatología con alguna evidencia de haber mejorado la recuperación de heridas y aumentado la salud cutánea como reducción de arrugas e hidratación de la piel [177 - 179]. Adicionalmente como pueden ayudar en la recuperación después de una lesión articular y reducir los síntomas de la osteoartritis [180,181]. Hasta ahora no se han realizado estudios para investigar los efectos de la suplementación alimenticia con colágeno o sus aminoácidos glicina y prolina y el precursor ornitina sobre la salud de la superficie ocular o la recuperación de heridas.

3.4.3. Hierbas

El término “hierba” suele referirse a hojas y tallos de plantas de tallo suave que crecen en climas templados [182]. Se ha reportado que los glucósidos de *Tripterygium* extraídos de *Tripterygium wilfordii Hook F* cuentan con efectos terapéuticos sobre la oftalmopatía de Graves [183]. No existe ninguna revisión sistemática o metaanálisis sobre hierbas para síntomas oculares causados por disfunción de la tiroides, pero existe un ensayo controlado aleatorizado en curso en donde se analiza la cocción de pingmu, un bálsamo de origen chino que contiene varias hierbas, para la oftalmopatía de Graves [184]. Se ha reportado que la ingesta oral de varias hierbas de origen chino es efectiva contra el desarrollo del síndrome de ojo seco en estudios clínicos incluyendo ensayos controlados aleatorizados [185- 187]. En un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, se aleatorizó 80 individuos con síndrome de ojo seco a gotas oftalmológicas tóxicas, así como a la hierba China Chi-Ju-Di-Huang-Wan., o la gota oftálmica tóxica con un placebo.

La tinción con rosa de bengala mejoró en el grupo aleatorizado a la gota oftalmológica tópica y la hierba China en un plazo de 2 semanas, y TBUT mejoró en un plazo de cuatro semanas, y el tiempo de desintegración lagrimal mejoró por cuatro semanas [185]. En un ensayo aleatorizado, no ciego, controlado de 60 individuos tanto con diabetes como con síndrome de ojo seco, entre el control (tratamiento por medicina occidental: lágrimas artificiales sin conservadores utilizadas 6 veces al día) o tratamiento experimental (tratamiento combinado de medicina China tradicional del polvo Qiwei Baizhu, Zhibai Dihuang, y Liuwei Dihuang, y medicina occidental) el grupo experimental mostró un tiempo de desintegración lagrimal mejorado, reducción en la tinción corneal y reducción en los mediadores inflamatorios en la película lagrimal, incluyendo interleucina-1, -8 y factor de necrosis tumoral- α [186]. En un ensayo doble ciego, aleatorizado controlado se aleatorizado en 50 individuos con diabetes a goshajinkigan, medicina herbal China tradicional por vía oral, 7.5 g/día durante 3 meses [187]. El grupo con diabetes que recibió tratamiento con goshajinkigan mostró una mejora en las sensibilidad corneal, puntaje de Schirmer y tinción corneal, mientras que los otros 2 grupos permanecieron sin cambio [187]. En conclusión, aunque existe cierta evidencia sobre los efectos de ciertas combinaciones herbales sobre la superficie ocular, se necesitan investigaciones adicionales utilizando diseños de estudios clínicos apropiados y otras combinaciones herbales para poder obtener conclusiones más claras acerca de los beneficios potenciales de hierbas individuales o mezclas herbales.

3.4.4. Miel

Existe evidencia acerca de que la miel puede contar con propiedades antibacterianas, antimicóticas, antivirales, antiinflamatorias y anti oxidativas, y que puede ser de ayuda en la recuperación de heridas [188]. Varios ensayos clínicos aleatorizados han investigado el efecto de miel de Manuka (*Leptospermum* spp.) aplicada de manera tópica dentro y alrededor del ojo, generando evidencia de mejoras en la evaporación de la película lagrimal, disfunción de la glándula de Meibomio (MGD *por sus siglas en inglés*), blefaritis, recuperación de herida en el párpado, úlceras corneales y conjuntivitis vernal [189-197]. No ha sido tan estudiado el efecto de la miel como suplemento alimenticio sobre las enfermedades de la superficie ocular. Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego investigó el efecto de la jalea real por vía oral, una sustancia gelatinosa producida por abejas, con puntajes de Schirmer significativamente mejores en comparación con pacientes que recibían solamente placebo con un puntaje base menor que 10 mm. No se encontraron mejoras significativas para los síntomas de ojo seco [198]. Un ensayo controlado aleatorizado que investigaba el efecto de 3 tipos de miel alimenticia sobre la rinoconjuntivitis alérgica, adicionalmente al cuidado regular, encontró que ninguno de los grupos de miel habían mejorado los síntomas en comparación con el placebo [199]. Un estudio piloto controlado aleatorizado encontró que la adición de miel alimenticia de polen de abedul a la dieta redujo significativamente los síntomas alérgicos en comparación con los controles (únicamente medicamentos convencionales), incluyendo los síntomas conjuntivos [200]. Se debería aclarar en estudios adicionales si existe un papel para la miel por vía oral en el manejo de las enfermedades de superficie ocular.

3.4.5. Minerales

Con respecto al síndrome de ojo seco, varios ensayos clínicos han investigado la suplementación con una combinación de minerales, vitaminas, antioxidantes y ácidos grasos de omega 3 [201- 204], pero ninguno ha examinado el papel de los minerales por sí mismos. Se reportó que la suplementación con lactoferrina oral durante un mes en 10 pacientes con síndrome de ojo seco secundario al síndrome de Sjögren mejoró los síntomas de ojo seco [205]. Se ha determinado que la lactoferrina vinculante a selenio se incorpora a las células epiteliales de la córnea, disminuyendo así la lesión oxidativa en un modelo animal para el síndrome de ojo seco de [206]. Existe evidencia acerca de un aumento en la prevalencia de padecimiento autoinmune de la tiroides y de oftalmopatía de Graves en personas con una baja ingesta alimenticia de selenio (por debajo de 70 $\mu\text{g}/\text{l}$) [207, 208]. Un meta análisis de 2 ensayos (n = 197) que evaluó la eficacia de la suplementación con selenio (200 $\mu\text{g}/\text{día}$) 6- 9 meses en pacientes con oftalmopatía de Graves no severa que contaban con terapia regular,

no encontró diferencias estadísticamente significativas en los anticuerpos receptores de la hormona estimulante de la tiroides o titulaciones del anticuerpo peroxidasa de la tiroides en comparación con el placebo [209]. De manera similar, otra revisión llegó a la conclusión de que, aunque se receta de manera común [210] como la evidencia todavía no respalda el papel de la suplementación con selenio en el cuidado estándar de las tiroiditis autoinmune, con una posible excepción para personas con una deficiencia conocida de selenio [208].

3.4.6. Omega 3 y 6

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6 son los suplementos alimenticios estudiados a mayor detalle en las enfermedades de superficie ocular, con varios ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, principalmente en pacientes con síndrome de ojo seco o MGD.

3.4.6.1. Ojo seco y MGD

3.4.6.1.1. *Generalidades de los ensayos controlados aleatorizados.* El cuadro uno (únicamente omega 3) y el cuadro 2 (combinación de omega 3 y omega 6) resumen los ensayos controlados aleatorizados donde se ha investigado el papel de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre el síndrome de ojo seco y MGD. Entre todos los estudios se han investigado diferentes dosis diarias, subtipos (omega 3: ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido docosapentaenoico; omega 6: ácido γ -linolénico, ácido linolénico; y una forma de omega 3: triglicérido, fosfolípido, etil éster, o re-esterificado) y fuentes (aceite de linaza, aceite de krill, aceite de pescado, aceite de espinillo amarillo, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra) de ácidos grasos de omega. También se ha diferenciado entre los estudios la duración del estudio (de 30 días hasta 1 año), subtipo de ojo seco, comparadores (aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de cártamo, triglicéridos de cadena media, ninguno) y la exclusión de otros tratamientos oftalmológicos. Solamente un estudio comparó las 3 intervenciones (aceite de pescado vs aceite de krill vs placebo) [77]. 3.4.6.1.2. *Conclusiones de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados.* Desde 2014 se han publicado metaanálisis sobre el síndrome de ojo seco [9,15- 18]. Uno de los 3 metaanálisis más recientes fue una revisión sistemática de Cochrane acerca del papel de los ácidos grasos de omega 3 y omega 6 para el síndrome de ojo seco [9]. Incluía un total de 34 ensayos controlados aleatorizados con 4314 participantes adultos de 13 países con varios subtipos y niveles de ojo seco, y con un seguimiento desde uno hasta 12 meses [9]. Se hicieron varias comparaciones, y las principales conclusiones fueron las siguientes:

- (1) Se encontró evidencia de baja certeza para la reducción en los síntomas de sequedad ocular para ácidos grasos de omega 3 de cadena larga en comparación con el placebo. Se encontró evidencia de certeza moderada acerca de un probable beneficio al aumentar la producción lagrimal con relación al placebo, pero se determinó que este aumento no era clínicamente significativo.
- (2) Se encontró evidencia de certeza moderada para la falta de efecto de la combinación oral de ácidos grasos de omega 3 y omega 6 contra el placebo para el puntaje de Schirmer, y se encontró certeza moderada para una mejora probable en el tiempo de degradación lagrimal. Los efectos sobre los síntomas de ojo seco, tinción de superficie ocular y osmolaridad lagrimal fueron ambiguos debido a los datos insuficientes o a la heterogeneidad extensiva que excluía al metaanálisis.
- (3) Se encontró evidencia de baja certeza para la reducción de síntomas con ácidos grasos de omega 3 por vía oral aunado a la terapia convencional en comparación con la terapia convencional por sí misma. No se pudieron combinar los datos de otros resultados de ojo seco.
- (4) Se encontró evidencia moderadamente certera para una mejora probable en los síntomas de sequedad para omega 3 de cadena larga por vía oral en comparación con los ácidos grasos de omega 6. Se encontró evidencia de baja certeza para una mejora potencial en la osmolaridad lagrimal. No se pudo hacer un metaanálisis acerca de los efectos sobre otros resultados de ojo seco.

Adicionalmente, no se pudo hacer metaanálisis para el aceite de linaza por vía oral (omega 3 de cadena corta) contra placebo (2 ensayos controlados aleatorizados), a placebo (6 ensayos controlados aleatorizados).

Cuadro 1

Generalidades de los ensayos clínicos aleatorizados de la suplementación con ácido graso de omega 3 por vía oral para el ojo seco

Estudio (autor, año)	Tipo de ojo seco	Intervención (dosis diaria)	Comparador (dosis diaria, cuando aplique)	Duración	Parámetros con mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto, si está disponible)	Parámetros sin mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto, si está disponible)
Grupo de estudio DREAM, 2018 [8]	DED (tanto síntomas como señales)	2000 mg EPA + 1000 mg DHA (n= 349)	5000 mg de aceite de oliva refinado (n= 186)	12 meses	Ninguno	- Puntaje OSDI (-13.9 vs -12.5) - Puntaje de tinción conjuntiva (-0.4 vs -0.4) - Puntaje de tinción corneal (-0.6 vs -0.7) - TBUT (+0.7 vs +0.6) - Puntaje Schirmer (+0.4 vs +0.3) - TBUT (+0.41 vs -0.09) - Puntaje Schirmer (+2.54 vs +0.57)
Park et al., 2021 [211]	Síntomas de ojo seco un mes después de la cirugía por catarata	1680 mg EPA + 506 mg DHA (re-esterificado) + lágrimas artificiales 4x/día (n= 32)	Lágrimas artificiales únicamente (n= 34)	8 semanas	- Puntaje de tinción de Oxford (-0.63 vs -0.14) - Puntaje OSDI (-6.22 vs -1.58) - Puntaje DEQ (-3.78 vs -0.36) - Disminución del nivel MMP-9 (9/32 vs 4/34)	- Puntaje de tinción de Oxford (-0.63 vs -0.14) - Puntaje OSDI (-6.22 vs -1.58) - Puntaje DEQ (-3.78 vs -0.36) - Disminución del nivel MMP-9 (9/32 vs 4/34)
Jo et al., 2021 [212]	DED y MGD leve a moderado (señales y síntomas)	600 mg EPA + 1640 mg DHA (n= 24)	3000 mg de aceite de oliva (n = 26)	8 semanas	- TBUT (+1.87 vs +1.33) - Puntaje MGD (-1.5 vs -0.5)	- Puntaje de tinción corneal (-2.6 vs -1.6) - Puntaje OSDI (-2.5 vs -2.0) - Tubo de ensayo SM (-0.3 vs +0.3) - Puntaje OSDI (-11.6 vs -7.1) - TBUT (+4.7 vs +3.9) - Puntaje Schirmer (+1.8 vs +2.2) - Tinción con fluoresceína (+0.8 vs -0.9) - Tinción de rosa bengala (-1.1 vs -1.4) - Collarete (-0.7 vs -.06) caspa (0.0 vs -0.1) - Distiquiasis - Madarosis
Macsai, 2008 [213]	Blefaritis crónica y MGD obstructiva de moderada a severa	Cápsulas de aceite de semilla de linaza 6000 mg (n = 17)	Cápsulas de aceite de oliva (n = 20)	1 año	- Telangiectasia (-1.1 vs -0.3)	- Puntaje de tinción corneal (-2.6 vs -1.6) - Puntaje OSDI (-2.5 vs -2.0) - Tubo de ensayo SM (-0.3 vs +0.3) - Puntaje OSDI (-11.6 vs -7.1) - TBUT (+4.7 vs +3.9) - Puntaje Schirmer (+1.8 vs +2.2) - Tinción con fluoresceína (+0.8 vs -0.9) - Tinción de rosa bengala (-1.1 vs -1.4) - Collarete (-0.7 vs -.06) caspa (0.0 vs -0.1) - Distiquiasis - Madarosis
Bhargava et al., 2013 [214]	Tanto DED como MGD (síntomas y señales)	650 mg EPA + 350 mg DHA (n = 264)	Aceite de maíz (n = 254)	3 meses	- Valor del puntaje de síntoma (-2.02 vs -0.48) - Puntaje Schirmer (+0.62 vs +0.14) - TBUT (+2.54 vs +0.13)	- Puntajes de rosa bengala (no comparado directamente) - Citología de impresión conjuntival (no comparado directamente)
Bhargava et al., 2015 [80]	Usuarios de computadoras (>3 h/día) con síntomas de ojo seco	360 mg EPA + 240 mg DHA (n = 220)	Aceite de oliva (n = 236)	3 meses	- Puntaje de síntoma (-4.1 vs -0.7) - Puntaje de Schirmer (+1.2 vs +0.6) - TBUT (+3.3 vs +1.4) - Puntaje de Nelson (-0.7 vs -0.1)	Ninguno
Bhargava et al., 2016 [215]	Usuarios de terminal con pantalla visual con síntomas de ojo seco	720 mg EPA + 480 mg DHA (n = 256)	Aceite de oliva (n = 266)	45 días	- Puntaje de síntoma	- TBUT - Grado de Nelson
Bhargava et al., 2015 [76]	Usuaris de lentes de contacto con síntomas de ojo seco e incomodidad con el uso de lentes	720 mg EPA + 480 mg DHA (n = 240)	Aceite de maíz (n = 256)	6 meses	- Puntaje de síntoma (-4.7 vs -0.5)	- Puntaje de Schirmer (+3.3 vs +0.3) - Grado de Nelson (-0.7 vs -0.1) - Puntaje de Schirmer (+2.1 vs +0.2)
Bhargava et al., 2016 [216]	Pacientes con rosácea con síntomas de ojo seco	360 mg EPA + 240 mg DHA (n = 65)	Aceite de oliva (n = 65)	6 meses		- Puntaje de síntoma (-5.3 vs -0.2) - Puntaje de glándula de Meibomio (-1.3 vs 0.0) - TBUT (+3.1 vs -0.2) - Puntaje de Schirmer (+1.4 vs -0.3)
Malhotra et al., 2015 [217]	MGD moderado (síntomas y señales)	720 mg EPA + 480 mg DHA + compresas calientes, masaje de párpado, lágrimas artificiales (n = 30)	Compresas calientes, masaje de párpado, lágrimas artificiales (n = 30)	12 semanas	- Puntaje OSDI (-25.4 vs -9.0) - TBUT (+5.2 vs +2.5) - Índice de protección ocular (+1.0 vs +0.5) - Puntaje de tinción con fluoresceína (-3.1 vs -2.1) - Expresividad del Meibo (-0.8 vs -.03) - Calidad del Meibo (-7.1 vs -1.7) - Sensibilidad del contraste (diferentes variables fotópicas y mesópicas)	- Puntaje de tinción con rosa bengala (-1.6 vs -1.4) - Puntaje de Schirmer (-0.8 vs 0.0)

(continua en la siguiente página)

Cuadro 1 (continuación)

Estudio (autor, año)	Tipo de ojo seco	Intervención (dosis diaria)	Comparador (dosis diaria, cuando aplique)	Duración	Parámetros con mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto, si está disponible)	Parámetros sin mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto, si está disponible)
Kawakita et al., 2013 [218]	Ojo seco (síntomas y señales)	Aceite de pescado (1245 mg EPA, 540 mg DHA) (n = 15)	Principalmente triglicéridos de cadena media (n = 12)	12 semanas	- Puntaje de síntoma - TBUT - Tinción de rosa de bengala	- Puntaje de Schirmer - Tinción de fluoresceína
Kangari et al., 2013 [219]	DED (síntomas)	360 mg EPA + 240 mg DHA (n = 33)	Triglicéridos de cadena media (n = 31)	30 días	- Puntaje OSDI (-26% vs -4%) - TBUT (mejoría de 71% vs 3.3%) - Puntaje de Schirmer (mejoría de 22.3% vs 5.1%)	Ninguno
Deinema et al., 2017 [77]	DED leve a moderado (señales y síntomas)	Aceite de pescado (1000 mg EPA + 500 mg DHA) (n = 19) o aceite de Krill (945 mg EPA + 510 DHA) (n = 18)	Aceite de oliva (1500 mg) (n = 17)	3 meses	- Osmolaridad lagrimal tanto para aceite de pescado y aceite de krill (-19.8 vs -18.6 vs -1.5) - OSDI para aceite de pescado únicamente (-18.6 vs -1.5) - TBUT - Enrojecimiento ocular para aceite de pescado y aceite de krill (-0.3 vs -0.5 vs +0.2) - Nivel lagrimal IL-17 A para aceite de pescado únicamente (-2701 vs +46.5)	- NIBUT - Tinción de superficie ocular - Volumen lagrimal (TMH) - Puntaje de Schirmer - Grado de blefaritis anterior - Grado de tope MG - Niveles lagrimales de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ y TNF α
Epitropoulos et al., 2016 [220]	Diagnóstico de DED con MEG etapa 1 o 2 (leve a moderada)	1680 mg EPA + 560 mg DHA (n = 54)	3136 mg de ácido linoleico (n = 51)	12 semanas	- Puntaje OSDI (-17.0 vs -5.0) - Osmolaridad lagrimal (-19.4 vs 8.3) - TBUT (+3.5 vs +1.2) - Positividad MMP-9 (-67.9% vs -35.2%)	- Tinción corneal Oxford (-0.5 vs -0.6) - Etapa de MGD (-0.3 vs -0.4) - Puntaje de Schirmer (+1.6 vs +1.3)

DED = síndrome de ojo seco; DHA = ácido docosahexaenoico; EPA = ácido docosapentaenoico; IL: interleucina; IFN = interferón; MG = glándula de Meibomio; MGD = disfunción de la glándula de Meibomio; MMP = matriz de metaloproteinasas; NIBUT = tiempo de degradación no lagrimal; OSDI = índice de enfermedad de superficie ocular; SANDE = cuestionario de valoración de síntomas en ojo seco; TBUT = tiempo de degradación lagrimal; TNF = factor de necrosis tumoral.

De los seis ensayos [224-229] que investigaron el efecto de los ácidos grasos de omega 6 por vía oral (con ácido γ -linolénico (GLA) o una combinación de ácido linoleico (LA) y GLA), solamente un estudio [224] reportó una mejoría notoria de los síntomas de ojo seco en comparación con el placebo. En general, los autores llegaron a la conclusión de que existe un posible papel para la suplementación de omega 3 de cadena larga en el síndrome de ojo seco, con efectos más probables para las señales clínicas que para los síntomas, pero se evaluó esta evidencia como incierta e inconsistente. Los autores también notaron que el efecto de los ácidos grasos de omega 3 sobre los síntomas no fueron significativos cuando se utilizó un suplemento placebo como comparador, pero si fue significativo cuando se utilizó la suplementación con omega 6 (por ejemplo, aceite de maíz y cártamo) como el comparador, lo que sugiere un papel importante posible para la relación relativa de consumo omega 3 a omega 6 [9]. Esto puede sugerir también que el omega 6 no funciona bien como control. Los autores también determinaron que ninguno de los 34 estudios incluidos contaban con un bajo riesgo de sesgo en los siete posibles dominios.

Otro metaanálisis investigó los posibles beneficios de omega 3 contra placebo e incluyó 17 ensayos controlados aleatorizados con un total de 3363 pacientes. Los autores reportaron que la suplementación con omega 3 disminuyó los síntomas de ojo seco, y mejoró la tinción corneal con fluoresceína, tiempo de degradación lagrimal y puntajes de Schirmer en comparación con el placebo [16]. Un motivo por el cual los hallazgos son diferentes con respecto a la mejora de síntomas en comparación con la revisión de Cochrane, fue que la revisión de Cochrane solamente meta analizó estudios que incluían el puntaje del síntoma de índice enfermedades superficie ocular (OSDI), mientras que los otros metaanálisis también incluyen estudios que utilizaron otros cuestionarios de síntoma. Así mismo, el metaanálisis incluía estudios que investigaban los ácidos grasos poliinsaturados de omega 3 de cadena corta (de aceite de linaza) adicional a los ácidos grasos poliinsaturados de omega 3 de cadena larga, y los autores no realizaron investigaciones separadas para placebos/comparadores con o sin omega 6. En un análisis de meta-regresión, los autores encontraron una mayor mejoría de los síntomas y tiempo de degradación lagrimal con el omega 3 en estudios realizados en la India.

Los autores especulan que la ingesta alimenticia de ácidos grasos de omega 3 en la India puede ser menor debido a la dieta predominantemente vegetariana como lo que indica un papel de los valores iniciales de omega 3 en la cantidad del efecto del tratamiento [16]. No se ha encontrado ninguna relación entre la eficacia y la dosis o duración del tratamiento con omega 3 [16]. Otro metaanálisis de 13 ensayos controlados aleatorizados encontró que los pacientes que recibían tratamiento de ácidos grasos (tanto de omega 3 y combinación de omega 3 y omega 6) sin algún otro medicamento para los ojos mostraron una mayor mejoría que el placebo en el tiempo de degradación lagrimal, puntajes de Schirmer, osmolaridad lagrimal y puntajes de OSDI [15]. No se observó esta mejora o se observó en un menor grado en aquellos que utilizaron ácidos grasos suplementarios junto con otros tratamientos oculares. Los autores también encontraron que este efecto positivo disminuía la duración del tratamiento para el tiempo de degradación lagrimal y OSDI [15].

3.4.6.1.3. Resultados de estudios de investigación primarios individuales. El ensayo de manejo y valoración de ojo seco, el ensayo clínico aleatorizado más grande hasta la fecha sobre el efecto de los ácidos grasos de omega 3 [8], involucró un total de 349 pacientes con ojo seco quienes fueron asignados para recibir omega 3 derivado de pescado (2000 mg de ácido eicosapentaenoico más 1000 mg de ácido docosahexaenoico/día) durante 12 meses, y 186 pacientes quienes recibieron placebo (aceite de oliva). El cambio promedio en la variable de resultado primario, puntaje de síntoma OSDI cómo no presentó diferencias significativas entre los grupos (-13.9 vs -12.5, $p=0.21$). Así mismo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en los resultados secundarios de puntajes de tinción conjuntival y corneal, tiempo de degradación lagrimal y puntajes de Schirmer. Adicionalmente, un estudio de extensión demostró que aquellos que habían recibido suplementos de omega 3 durante 12 meses y se detuvieron no presentaron resultados significativamente peores que aquellos que continuaron con los suplementos de omega 3 durante 12 meses adicionales [78]. Un estudio que revisó las variables de resultados adicionales encontró una mejora significativa en comparación con el placebo para la osmolaridad lagrimal ($p=0.02$),

Cuadro 2

Generalidades de los ensayos clínicos aleatorizados de la suplementación con ácido graso de omega 3 y omega 6 por vía oral para el ojo seco

Estudio (autor, año)	Tipo de ojo seco	Dosis diaria de ácido graso de omega 3 / omega 6 por vía oral	Comparador	Duración	Parámetros con mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto)	Parámetros sin mejora significativa del comparador (incluyendo el tamaño del efecto)
Larmo Et al., 2010 [221]	DED (síntomas)	2 g de aceite de espinoso amarillo (n = 45)	2 g de aceite placebo (n = 41)	3 meses	- Osmolaridad lagrimal (+8 vs +12)	- TBUT (0 vs +1) - Puntaje de Schirmer (0 vs 0) - Puntaje OSDI (-5 vs -4) - "Mejora significativa" de la osmolaridad lagrimal en comparación con el placebo, pero aún hay aumento en ojo seco (aumento de la osmolaridad lagrimal en ambos grupos)
Bignole – Baudouin et al., 2011 [202]	DED leve a moderado (señales y síntomas)	Aceite de pescado (427.5 mg EPA + 285 mg DHA) + 15 mg de aceite de borraja (fuente de omega 6) + varias vitaminas y antioxidantes (n = 61)	575 mg de triglicéridos de cadena media (n = 66)	3 meses	- %de células HLA-DR positivas (-8.10 vs -0.06)	- Puntaje de sintoma (-2.6 vs -1.8) - Puntaje de Schirmer (+0.5 vs +0.4) - BUT (+0.5 vs +0.4) - Tinción con fluoresceína (-0.7 vs -0.5) - Tinción con lisamina (-1.4 vs -0.9)
Sheppard et al., 2013 [222]	DED moderado y severo, mujeres post menopáusicas	196 mg ALA + 126 mg EPA + 99 mg DHA + 39 mg DPA + 710 mg LA + 240 mg GLA + <3 mg ARA + varias vitaminas y magnesio (n = 19)	Aceite de semilla de girasol (n = 19)	24 semanas	- Puntajes OSDI - Expresión de HLA-DR - Células dendríticas CD11c positivas - Índice de asimetría de la superficie corneal	- Índice de regularidad de la superficie corneal - Puntaje de Schirmer - TBUT - Tinción con fluoresceína y verde de lisamina - Eritema marginal del párpado - Quemosis - Uso complementario de lágrima artificial
Ng et al., 2021 [223]	DED moderado a severo (criterios de TFOS DEWS II: tanto síntomas como señales)	1200 mg EPA + 300 mg DHA + 150 mg GLA (n = 24)	Aceite de coco y de orujo de oliva (n = 26)	3 meses	Ninguno	- Puntaje OSDI - Puntaje SANDE - Puntaje de Schirmer - NIBUT (y otras variables de segundo resultado)

ALA = ácido alfa-linolénico; ARA = ácido araquidónico; CD11c = acumulado de diferenciación de 11c; DED = síndrome de ojo seco; DHA = ácido docosahexaenoico; DPA = ácido docosapentaenoico; EPA = ácido eicosapentaenoico; GLA = ácido gamma linolénico; HLA-DR = antígeno leucocitario humano-isotipo DR; LA = ácido linolénico; MMP = metaloproteína de matriz; OSDI = índice de enfermedad de superficie ocular; TBUT = tiempo de degradación lagrimal

sin embargo, los autores cuestionaron la significancia clínica del hallazgo de la menor osmolaridad lagrimal. No se encontraron diferencias entre los grupos para los niveles de metaloproteína-9 de matriz lagrimal, altura del lago lagrimal, enrojecimiento conjuntival bulbar o disfunción de la glándula de Meibomio [230]. Otro estudio agregado demostró que no hay cambios claros o consistentes en el estado inflamatorio ocular cuantificados por la frecuencia de células conjuntivales que expresan HLA-DR y citocinas lagrimales (interleucinas-1 β , -6, -8, -10, -17 A, interferón- γ , factor- α de necrosis tumoral) entre grupos [231]. Cabe mencionar que la revisión de Cochrane previamente descrita [9] incluyó los resultados del estudio de manejo y valoración de ojo seco en sus análisis [231]. Una deficiencia importante del ensayo de manejo y valoración de ojo seco es que los autores evaluaron solamente un ojo, dificultando la contabilización de la heterocedasticidad conocida del síndrome de ojo seco. Desde estos metaanálisis, se han publicado varios ensayos controlados aleatorizados nuevos sobre los efectos de los ácidos grasos de omega 3 y omega 6 en los fenotipos relacionados con ojo seco. Una investigación sobre el efecto de ácidos grasos de omega 3, adicionalmente al tapón de silicona suave colocado en el punto lagrimal inferior cómo en pacientes sin ojo seco quienes habían utilizado terapia sistémica con isotretinoína durante al menos 4 meses cómo no encontró mejoras significativas de OSDI, tiempo de degradación lagrimal, osmolaridad lagrimal, puntajes de Schirmer, puntaje de tinción de la superficie ocular para el grupo que recibió ácidos grasos de omega 3 adicionales en comparación con el grupo que sólo tenía el tapón del lagrimal inferior. Sin embargo, la calidad de la glándula de Meibomio tuvo una mejora significativa en el grupo que había recibido los ácidos grasos de omega 3 [232]. Un ensayo controlado aleatorizado utilizando un triglicérido re esterificado de los ácidos grasos de omega 3 (1680 mg de ácido eicosapentaenoico y 506 mg de ácido docosahexaenoico / día por ocho semanas) y cómo que podría tener mayor biodisponibilidad que la forma de éster etílico, encontró una reducción en inflamación de la superficie ocular (metaloproteína-9 de matriz), tinción de Oxford y puntajes de síntomas en comparación con el placebo.

Estos cambios ocurrieron en el marco de un nuevo inicio de ojo seco, un mes después del cirugía para cataratas sin complicaciones, lo que indica un posible papel para los ácidos grasos de omega 3 en el manejo de ojo seco inducido por cirugía [211]. Un estudio de un suplemento oral diario que contenía tanto ácidos grasos de omega 3 como de omega 6 (1200 mg de ácido eicosapentaenoico, 300 mg de ácido docosahexaenoico, y 150 mg de ácido γ -linoleico) durante 3 meses contra el placebo (aceite de coco y aceite de oliva) en 50 pacientes con síndrome de ojo seco moderado a severo, no encontró diferencias entre los grupos en ninguna de las variables de resultado ocular (puntaje OSDI, puntaje de cuestionario de valoración de síntomas de ojo seco, tiempo de degradación lagrimal, altura del lago lagrimal, osmolaridad lagrimal, tinción de la superficie ocular, puntaje de Schirmer o meibografía). Sin embargo, un análisis de subgrupo post hoc encontró una mejora significativa en los síntomas de resequecedad en comparación con el placebo en pacientes con síntomas elevados (puntaje OSDI >52, n=25) [223]. Un ensayo controlado aleatorizado en 24 pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado con MGD evaluó una fórmula con 600 mg de ácido eicosapentaenoico y 1640 mg de ácido docosahexaenoico y comparó esto con un placebo que contenía 3000 mg de aceite de oliva. Se observaron mejoras apenas significativas en el tiempo de degradación lagrimal y puntajes de MGD en comparación con el placebo, mientras que no se notó una mejora para la tinción corneal, puntaje OSDI y la meniscometría por tira capilar [212]. Un estudio reciente investigó si la suplementación con ácidos grasos de omega 3 de origen marino (1 g diario) y vitamina D₃ (2000 UI al día) podría prevenir el inicio del síndrome de ojo seco en adultos saludables, como un estudio auxiliar dentro del ensayo de omega 3 y vitamina D (VITAL) que investigó la prevención de cáncer y padecimientos cardiovasculares [233] en 23523 adultos de 50 años de edad y mayores, que no tenía ningún diagnóstico de síndrome de ojo seco al inicio del estudio, la suplementación durante más de 5.3 años (intervalo de 3.8-61 años no redujo la incidencia de síndrome de ojo seco (con o sin incidencia de síntomas severos de ojo seco) [233].

3.4.6.1.4. Otros aceites como comparadores. Se han utilizado aceites incluyendo aceite de oliva, maíz y cártamo como comparadores orales en varios ensayos de ácido graso de omega sobre el ojo seco. El aceite de maíz y el aceite de cártamo contienen ácidos grasos de omega 6, que pueden ser proinflamatorios [234] y pueden tener un efecto adverso sobre el ojo seco. En cambio, esto puede aumentar la posibilidad de encontrar una diferencia con la intervención de ácido graso de omega 3 en ensayos [9]. El aceite de oliva contiene ácido oleico y polifenoles (particularmente el aceite de oliva extra virgen), los cuales han demostrado tener propiedades antiinflamatorias y anti oxidativas [235, 236], aunque actualmente se desconoce cualquier efecto sobre la superficie ocular. Es posible que los aceites, excluyendo los ácidos grasos poliinsaturados, puedan tener un efecto benéfico sobre la superficie ocular y puede que no actúen como un placebo verdadero en estos estudios. Así mismo, puede ser que la dieta mediterránea, que es rica en aceite de oliva, pero también incluye otros elementos potencialmente saludables, proteja contra el ojo seco (consultar sección 3.8.1.2).

3.4.6.2. Neuroprotección corneal. Un ensayo piloto controlado aleatorizado involucrando 12 participantes con ojo seco encontró que ácidos grasos de omega 3 diarios (1000 mg de ácido eicosapentaenoico + 500 mg de ácido docosahexaenoico) durante 90 días aumentó significativamente la densidad de las ramificación nerviosa corneal y la longitud de la fibra nerviosa corneal en comparación con el placebo, lo que indica efectos neuro protectores en el plexo subbasal corneal [81]. Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego más grande investigó los efectos de la suplementación con omega 3 por vía oral contra el placebo en las fibras nerviosas corneales en 43 pacientes con diabetes tipo 1. La longitud de la fibra nerviosa corneal central aumentó significativamente más con omega 3 oral que con placebo al día 180, indicando de nuevo un papel para el omega 3 en la modulación de la salud de nervios periféricos [237]. Un método de análisis de suplementos de omega 3 para mejorar la salud del nerviosa periférica encontró evidencia de baja certeza sobre una incidencia reducida de neuropatía periférica y conservación de acción nerviosa sensorial de amplitud potencial en comparación con el placebo en individuales que recibían quimioterapia, pero llegaron a la conclusión de que la evidencia es muy limitada para extrapolar los hallazgos y predecir beneficios en otras condiciones caracterizadas por daño nervioso periférico [238]. Se necesitan estudios adicionales con un poder estadístico adecuado para elucidar cualquier efecto neuroprotector de los ácidos grasos de omega 3 en la superficie ocular [20].

3.4.6.3. Enfermedad ocular alérgica. Aunque un metaanálisis encontró evidencia para los beneficios del aumento de ácidos grasos de omega 3 en la alimentación maternal en la prevención de enfermedad alérgica en la infancia como incluyendo eczema atópico, sensibilidad alimenticia y pruebas de punción cutánea positivas [19], no se han reportado ensayos sobre enfermedad ocular alérgica en humanos. En un estudio se encontró un efecto protector de una dieta rica en ácidos grasos de omega 3 sobre la conjuntivitis alérgica inducida por polen en ratones [239]. No se vieron afectadas las respuestas inmunes de TH2 ni los niveles de inmunoglobulina E totales en suero, pero se redujeron notablemente los niveles de mediadores de lípidos proinflamatorios derivados de omega 6 en la conjuntiva en estos ratones [239], lo que indica un papel de mediadores de lípidos y ácidos grasos de omega 3 es la conjuntivitis alérgica [240]. Se necesitan estudios adicionales y particularmente estudios en humanos para confirmar cualquier papel de los ácidos grasos de omega 3 en el tratamiento de conjuntivitis alérgica.

3.4.6.4. Seguridad. Todos los metaanálisis revisados concluyeron que los ácidos grasos poliinsaturados tienen relativamente menos eventos adversos, pero aproximadamente sólo la mitad de los ensayos controlados aleatorizados contenían un informe sobre la presencia o ausencia de efectos adversos [9]. De manera similar, un metaanálisis sobre los efectos de los ácidos grasos de omega 3 en la salud ocular (sin incluir ninguna enfermedad de superficie ocular) llegó a la conclusión de que la ingesta se veía asociada con pocos efectos secundarios menores, principalmente gastrointestinales, pero también notó que los estudios no suelen reportar problemas menores, y que se necesitaban más estudios para valorar su seguridad [14]. Se debe tener cuidado cuando se receta suplementación con ácidos grasos poliinsaturados a pacientes con trastornos de coagulación sanguínea ya que los ácidos grasos de omega 3 tienen el potencial de reducir la actividad de las plaquetas, aunque hay poca evidencia convincente sobre el aumento en el riesgo de hemorragia después de la suplementación [241, 242]. De hecho, pacientes con padecimientos cardiovasculares que toman dosis elevadas de aceite de pescado en combinación con aspirina y clopidogrel no mostraron un aumento en el riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes que solo tomaban aspirina y clopidogrel [243].

De manera similar, la suplementación con aceite de pescado no aumentó el sangrado perioperatorio y de hecho redujo el número de transfusiones sanguíneas en 1516 pacientes después de cirugía cardíaca [244]. Un meta análisis de 52 publicaciones (32 de las cuales se realizaron en participantes saludables y 20 en pacientes sometidos a cirugía) confirmó estos hallazgos y no encontró un riesgo aumentado de hemorragia durante o después de la cirugía, a pesar del hallazgo de una agregación reducida de plaquetas en participantes saludables [245]. Otros padecimientos donde se aconseja tener precaución es con padecimientos hepáticos y fibrilación auricular [75]. También se han vinculado los niveles de omega 3 en suero en hombres con un aumento en el riesgo de cáncer de próstata [246]. Ninguno de estas precauciones de seguridad o efectos secundarios tienen evidencia de nivel elevado. De hecho, la autorización de seguridad de alimentos europea llegó a la conclusión de que las ingestas de suplementos a largo plazo de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico hasta por 5 g/día no estaba asociada con complicaciones hemorrágicas u otras preocupaciones de seguridad para adultos [247]. La administración de alimentos y medicamentos de EE.UU., recomienda una ingesta diaria de omega 3 de 500 mg/día, con un máximo de 3000 mg, y un máximo de 2000 mg obtenidos de la suplementación [242].

3.4.6.5. Recomendaciones de tratamientos y futuros estudios. Debido a su posible eficacia actual y su perfil de seguridad relativamente favorable, los ácidos grasos de omega 3 pueden ser una opción de tratamiento importante para pacientes con síndrome de ojo seco y MGD, reconociendo que su papel exacto en el tratamiento permanece sin ser comprendido por completo. De hecho, una encuesta de optometristas en Australia y Nueva Zelanda encontró que los médicos de cuidado ocular frecuentemente recetan suplementos de ácidos grasos de omega 3 por vía oral a sus pacientes para manejar tanto síndrome de ojo seco evaporativo como de déficit acuoso [248]. El informe TFOS DEWS II incluía el uso de ácidos grasos de omega 3 como una de las varias primeras opciones en sus recomendaciones de tratamiento y manejo implementados para el síndrome de ojo seco [75]. Otras recomendaciones que se reporten las mediciones iniciales del estado de omega 3, utilizando potencialmente encuestas como una medida sustituta de los niveles de ácidos grasos de omega 3 en sangre [249]. En el futuro los estudios deberían determinar sí, y posiblemente cuál, los subgrupos de pacientes con ojo seco (subtipo y severidad de ojo seco, o aquellos con deficiencia de omega 3) podrían tener más beneficios de la suplementación, ya sea que cierta fórmula o composición sea preferible, cuál dosis y duración es recomendada, y qué relación alimenticia de omega 3 a omega 6 es óptima para el ojo seco. Se necesita calificar la valoración de la ingesta de omega 3 alimenticio mediante el grado de conversión endógena exitosa de ácido α -linolénico (el precursor de la familia de omega 3) a ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo [250]. Varios factores afectan el proceso de conversión, como genética, sexo, edad y composición alimenticia, que es lento e ineficiente. Consecuentemente, una medición con glóbulos rojos del grado de cualquier desequilibrio de omega 3/omega 6 (por ejemplo, el índice de omega 3 [220]) podría guiar mejor las intervenciones de nutrición terapéutica y las respuestas anticipadas a ellas. El grado y la relación en la que los ácidos grasos de omega 3 se absorben o se vuelven disponibles en el sitio de actividad fisiológica (biodisponibilidad) puede ser independiente de la ingesta alimenticia [251]. Las recomendaciones clave para estos estudios son un cálculo apropiado de tamaño de muestra, registro prospectivo del ensayo, provisión de detalles acerca del formato de inclusión de intervención con ácidos grasos poliinsaturados, y los criterios para la mejor práctica en el diagnóstico de ojo seco para incluir a los participantes [9].

3.4.7. Especies

mientras que las hierbas son derivadas de las hojas de una planta, las especies son derivadas de las partes no foliares secas como semillas, raíces, corteza, brotes, flores y frutos [182]. Se ha declarado que las especies promueven la salud, reducen la mortalidad, y protegen contra el desarrollo de enfermedades agudas y crónicas debido a su actividad antioxidante, antiinflamatoria, anti carcinogénica, antibiótica, y de disminución de glucosa y colesterol. También pueden alterar de manera favorable la microbiota intestinal [252]. Se ha concentrado principalmente en la investigación de estos efectos benéficos potenciales de las especies en las enfermedades de la superficie ocular principalmente en la curcumina.

La curcumina es el principal curcuminóide de la cúrcuma, una planta de la familia del jengibre. Es un polifenol color naranja amarillento. Se ha encontrado que la curcumina inhibe el estrés oxidativo, la angiogénesis y los procesos inflamatorios en el cuerpo humano y ayuda a restaurar la homeostasis [253-255]. Varios estudios in vitro y en animales han encontrado efectos positivos de los agentes tópicos de la curcumina para prevenir la neo vascularización corneal [156, 256-258], fomentando la recuperación de herida corneal [259], e inhibiendo las vías patofisiológicas de la conjuntivitis alérgica [260], pterigión [261, 262] y disfunción endotelial corneal [263, 264]. La curcumina como una fuente o suplemento alimenticios ha sido menos estudiada. Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego con un suplemento que contenía curcumina, luteína, zeaxantina y vitamina D3 tomado por 8 semanas mostró mejoras significativas en los síntomas oculares, puntajes de Schirmer, tiempo de degradación lagrimal y puntajes de tinción corneal en comparación con el placebo en participantes con ojo seco leve a moderado [265]. También se observaron mejoras en el volumen lagrimal, tiempo de degradación lagrimal, y marcadores inflamatorios lagrimales en un estudio previo con los mismos suplementos en ratas con ojo seco inducido por cloruro de benzalconio [266]. La administración oral tanto de curcumina ultra soluble como de cúrcuma ultra soluble mostró adenopatía e infiltrado de glándula salival reducidos y un aumento en la supervivencia de ratones del síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico [267]. Adicionalmente, un estudio in vitro de curcumina demostró reducir la expresión de ARNm, así como la secreción de interleucina 6 del tejido de la glándula salival de pacientes con Sjögren [268]. Claramente se necesita más investigación para valorar el papel potencialmente benéfico de la curcumina alimenticia en el ojo seco del síndrome de Sjögren y en el ojo seco no relacionado con el mismo.

3.4.8. Semillas

Hay poca evidencia inhumano se acerca de los efectos terapéuticos o profilácticos de las semillas de plantas sobre la enfermedad de la superficie ocular, sin revisiones sistemáticas o metaanálisis. Se ha reportado que algunas semillas son efectivas contra las enfermedades de la superficie ocular en estudios clínicos. Por ejemplo, se ha reportado que la instilación tópica del polisacárido de la semilla de tamarindo mejora los síntomas de ojo seco, debido tal vez a que el polisacárido tiene una estructura similar a la mucina [269, 270]. Se necesita investigación adicional para determinar los diferentes efectos de los extractos de semillas sobre la superficie ocular.

3.4.9. Suplementación vitamínica

En la sección 3.1.2.1., se analiza la deficiencia de vitamina A o vitamina D y su impacto sobre la superficie ocular. La administración ocular local, administración oral o administración sistemática de vitamina A mejora los síntomas de xerofthalmia [271-278]. La suplementación sistemática con vitamina A (vía oral o intramuscular) puede reducir las anomalías de la superficie ocular mediante la repoblación de células caliciformes de la conjuntiva y aumentando su densidad, rehabilitación corneal y calidad mejorada de la película lagrimal [273 279- 281]. Un estudio de suplementación con vitamina A por vía oral (1500 mg) a corto plazo (3 días) en 30 pacientes hombres con ojo seco en comparación con hombres de edad similar saludables sugirió que la suplementación de vitamina A por vía oral a corto plazo mejora la calidad de las lágrimas y no la cantidad en pacientes con ojo seco [279]. El taller internacional sobre la disfunción de la glándula de Meibomio presentó evidencia de que el ácido 13-*cis* retinoico, un metabolito de la vitamina A, y los retinoides en general, pueden causar daño significativo a las glándulas de Meibomio como queratinización, atrofia glandular y secreciones anormales si se aplican de manera tópica al ojo o cercano al mismo [103]. Aún se debe estudiar si la conversión de vitamina A alimenticia a ácido 13-*cis* retinoico puede presentar estos efectos adversos también. Ensayos clínicos han reportado que la administración tópica de la vitamina B₁₂ a los ojos mejora los síntomas de resequecedad [282, 283]. En un estudio sin hipótesis que revisó los medicamentos utilizados y el riesgo asociado de los síntomas de ojo seco, aquellos que tomaban vitamina B₁₂ y ácido fólico tenían una probabilidad mucho más significativa de presentar síndrome de ojo seco sintomático [284]. En un estudio no controlado se les administró a 50 individuos con diabetes una combinación de vitamina C (1000 mg/día) y E (400 UI/día) durante un periodo de 10 días.

Se reportó una mejora en la producción lagrimal, estabilidad, densidad de las células caliciformes y grado de metaplasia escamosa con respecto a los valores de referencia [285]. Se atribuyeron estos efectos a la reducción significativa en los niveles de óxido nítrico medido en la secreción lagrimal de lavado, lo que puede indicar que estas vitaminas contribuyen a la disminución en el estrés oxidativo de la superficie ocular [285]. Un ensayo controlado aleatorizado que evaluó la eficacia de suplementación por 8 semanas de los antioxidantes astaxantina, vitaminas A, C, E y extractos herbales en el tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco, con seguimiento cada cuatro semanas durante 16 semanas [122], encontró mejoras en el puntaje de Schirmer (a la semana 8) y tiempo de degradación lagrimal (a las semanas 4 y 16), con respecto al grupo de control [122]. Diferentes estudios han observado una mejora en los síntomas y señales de incomodidad del ojo seco como puntaje de Schirmer, tiempo de degradación lagrimal y tinción corneal después de la suplementación con vitamina D, especialmente en aquellos quienes tenían una enfermedad resistente al tratamiento convencional [286, 287]. Parece que la suplementación con vitamina D por vía oral mejora la eficacia del tratamiento tópico con vitamina D en pacientes con síndrome de ojo seco resistente a la terapia lubricante tópica [288]. Las acciones previas revisaron el impacto de componentes nutricionales específicos y suplementos sobre la superficie ocular. La desnutrición severa, en lugar de la deficiencia de un solo nutriente, puede resultar en una disminución significativa de la inmunoglobulina A lagrimal y concentraciones de secreción, un número disminuido de células que contengan inmunoglobulina A en el tejido lagrimal y una respuesta secretaria mitigada de anticuerpo de inmunoglobulina A a una exposición infecciosa [289-292]. Las secciones 3.5 a 3.9 toman un enfoque más holístico a la nutrición, revisando el impacto de los trastornos alimenticios, intolerancia alimenticia y alergias, así como varias dietas sobre la nutrición, y su impacto subsecuente sobre la superficie ocular. También se explora la relación entre el microbioma intestinal y la superficie ocular.

3.5. Trastornos alimenticios

Los trastornos alimenticios psicológicos, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, pueden resultar en estados enfermizos severos tales que los pacientes presentan deficiencia en varias vitaminas y minerales [293]. Se define la anorexia nerviosa como una restricción en la ingesta energética y un bajo peso corporal asociado con un miedo intenso al aumento de peso y una influencia indebida del peso corporal o forma sobre la autoevaluación [294]. La bulimia nerviosa también está asociada con el miedo a aumentar de peso y la sobre enfatización del peso corporal en la autoevaluación. Sin embargo, en lugar de la restricción en la ingesta energética, se asocia la bulimia nerviosa con episodios recurrentes, al menos semanalmente, de atracones alimenticios seguidos de conductas compensatorias para prevenir el aumento de peso (por ejemplo, vómito autoinducido, mal uso de laxantes y ejercicio excesivo) [294]. No existe mucha literatura acerca de las manifestaciones en la superficie ocular de la bulimia nerviosa; por lo tanto, estas secciones se énfasis sobre lo que se conoce en el contexto de la anorexia nerviosa. Hasta la fecha, han existido solamente algunos reportes que han descrito las manifestaciones oculares de la desnutrición asociada con anorexia nerviosa; ninguno es un estudio riguroso, comparativo, de cohorte con un tamaño de muestra adecuado. En 1980, un estudio cruzado de 13 pacientes con anorexia nerviosa y 13 controles no encontró diferencias intergrupales en agudeza visual, estado de refracción y el segmento anterior [295]. Los autores llegaron a la conclusión de que los cambios lenticulares y conjuntivales fueron desconocidos en pacientes con anorexia nerviosa; sin embargo, el tamaño de muestra pequeño utilizado en este estudio volvió improbable la detección de cualquier diferencia leve. Un informe describió la ptosis, endoftalmos y lagofthalmos en una serie de casos de 5 pacientes hospitalizados por disfunción de varios órganos debido a anorexia nerviosa severa [296]. Los autores propusieron que la anorexia nerviosa severa puede resultar en desperdicio de grasa orbital, causando predisposición al endoftalmos y a la incapacidad de lograr el cierre completo del párpado [296]. También se ha reportado petequia del párpado en un paciente con un subtipo depurado de anorexia nerviosa [297]. En un estudio reciente de corte basado en población grande de casi 80000 personas en Países Bajos, los trastornos alimenticios (presentes en 1.4% de la población) se asociaron significativamente con un riesgo 1.64 veces mayor de contraer el síndrome de ojo seco [111].

Trabajos en el futuro deberían tener como objetivo identificar de manera integral como se manifiesta la que es nutrición inducida por anorexia nerviosa en el ojo, bajo qué severidad del padecimiento es probable que se presente cada señal, la prognosis visual y ocular asociada con cada señal, y cómo manejar de mejor manera las complicaciones oculares de la anorexia nerviosa en la presencia de condiciones complicadas.

3.6. Intolerancia alimenticia

La intolerancia alimenticia es una reacción no alérgica, no inmunomediada e incluye mecanismos metabólicos, farmacológicos, tóxicos y no definidos [11]. Esto puede incluir tolerancias a la lactosa, fructuosa, fructosanos, oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos, polioles [298], gluten, colorantes, conservadores y sulfitos alimenticios. Se ha asociado la intolerancia alimenticia con asma síndrome de fatiga crónica y síndrome de colon irritable [298]. A diferencia de la alergia alimenticia que se puede manifestar en un plazo de 2 horas, los síntomas relacionados con la intolerancia alimenticia pueden tomar desde 12 hasta 24 horas para manifestarse [299]. Los síntomas pueden incluir inflamación estomacal inexplicable, eructos, distensión estomacal, gas, dolor abdominal y diarrea [298]. Se ha descubierto que la intolerancia a los aditivos alimenticios resulta en rinitis no alérgica en el 5% de los casos [300]. No hay datos hasta la fecha sobre los efectos de los aditivos alimenticios sobre la superficie ocular, aunque un estudio de cohorte basado en la población, se asoció la intolerancia a la lactosa con una tendencia hacia un aumento en el síndrome de ojo seco (riesgo 1.8 veces mayor $p=0.07$) [111].

3.7. Alergia alimenticia

Las alergias alimenticias involucran respuestas a las proteínas de los alimentos como los huevos, leche, cacahuates, nueces, soya, trigo, crustáceos, mariscos y pescado [11]. Se reporta que las reacciones mediadas por inmunoglobulina E afectan 5% de los niños menores de 5 años, y 4% de adolescentes y adultos [301]; se encuentran desde leves a severas, donde los casos severos en raras ocasiones suelen resultar en anafilaxis e incluso la muerte. Los trastornos alérgicos gastrointestinales alimenticios no mediados por la inmunoglobulina E se caracterizan por síntomas subagudos o crónicos, incluyendo proctocolitis alérgica inducida por proteína alimenticia, síndrome de enterocolitis, enteropatía, enfermedad celíaca y anemia por deficiencia de hierro inducida por leche de vaca [302]. La alergia alimenticia puede manifestarse en la superficie ocular en la forma de conjuntivitis alérgica en aproximadamente 14% de las personas que han tenido alergias alimenticias (datos únicamente del resumen) [303]. Un estudio de cohorte basado en la población reportó que se asociaban las alergias alimenticias con un riesgo aumentado 1.4 veces de tener síndrome de ojo seco [111]. La mucosa ocular proporciona un sitio accesible para la de posición de antígeno mediante su superficie de área grande y expuesta [304]. En un plazo de segundos a minutos después de la exposición en individuos sensibilizados no, se liberan citocinas proinflamatorias para estimular la inmunoglobulina E. Después la inmunoglobulina E se vincula a la membrana de mastocitos, detonando la de granulación de mastocitos y la liberación de histamina, triptasa, leucotrienos, y prostaglandinas [305]. Clínicamente, en la etapa temprana, esto suele manifestarse como picazón de la superficie ocular y párpados, así como fotofobia, descarga acuosa, enrojecimiento conjuntival, quemosis y reacción papilar tarsal [306] la fase tardía involucra infiltrados epiteliales debido al aumento de la presencia de neutrófilos, linfocitos, basófilos y eosinófilos, y el drenaje de lágrimas que portan alérgenos al conducto nasal [306]. Las comidas rápidas suelen ser de alta densidad calórica, ricas en carbohidratos refinadas, sodio, azúcar, colesterol y aditivos, con concentraciones elevadas de grasa saturada. En un metaanálisis que involucraba datos agrupados de cuatro estudios se encontró que el consumo de comida rápida, particularmente hamburguesas, estaba asociado con la rinoconjuntivitis [307]. Mientras que se pudo establecer una respuesta a la dosis para el asma, no se pudo establecer para la rinoconjuntivitis con los datos limitados disponibles [307]. Es probable que la asociación entre una mala dieta y el IMC, así como una mala nutrición contribuyan a la manifestación de una enfermedad alérgica [307], por ejemplo, contribuyendo a una enfermedad inflamatoria crónica.

3.8. Diferentes dietas y la superficie ocular

3.8.1. Influencias globales

La dieta puede variar notablemente dependiendo de la región y la cultura. En la búsqueda de identificar los secretos para la longevidad se han etiquetado 5 lugares alrededor del mundo como “zonas azules”, donde la expectativa de vida suele superar la edad de 100 años [308]: Loma Linda, CA, EE. UU., Nicoya, Costa Rica; Cerdeña, Italia; Icaria, Grecia; Okinawa, Japón. Se han identificado 9 denominadores comunes con base en la evidencia entre estas regiones, incluyendo la nutrición [308] no está claro si estas regiones y sus dietas o asociadas también tienen un impacto sobre la salud de la superficie ocular. Las siguientes secciones revisen el conocimiento actual con respecto a las influencias globales sobre la dieta y el impacto sobre la salud de la superficie ocular.

3.8.1.1. Dieta occidental. La dieta occidental es un patrón alimenticio moderno que generalmente se caracteriza por tener ingestas elevadas de carnes rojas, carnes procesadas, alimentos pre empacados, mantequilla, sal, caramelos, dulces, alimentos fritos, productos lácteos altos en grasa, grasas saturadas, granos refinados, papas, maíz, bebidas azucaradas, alcohol; pero ingesta baja de fibras, frutas, vegetales, granos integrales, pescado y semillas [309]. También se caracteriza por una ingesta diaria elevada de calorías, estilo de vida sedentario, y un aumento en el consumo de comida rápida. En resumen, la dieta occidental es una dieta relativamente alta en grasa y azúcar [310] con base en los estudios epidemiológicos, la dieta occidental tiene una correlación positiva con una incidencia elevada de obesidad, muerte por padecimiento cardíaco y cáncer [311-313] y una inflamación sistémica de grado bajo atribuida a la endotoxemia [314]. En un modelo con ratón, una dieta alta en grasa causa una reducción en la expresión del receptor γ y activado por el proliferador peroxisomal y en la proteína quinasa activada por mitógeno y en la activación de la vía de señalización del intensificador de la cadena ligera kappa de células B activadas. Esto se asoció con un aumento en la incidencia de MGD [315]. Adicionalmente, se vinculó una dieta elevada en grasa con cambios patofisiológicos y descompensación funcional de la glándula lagrimal en ratones [316]. Se estudió el efecto de una dieta elevada en grasa sobre la densidad nerviosa corneal de ratón y células inmunes residentes [317]. La suma de la longitud de los nervios dentro del flexo del nervio basal fue menor en la córnea central y periférica, la densidad de células inmunes epiteliales fue 2 veces mayor en la córnea central y el porcentaje de células de mayor histocompatibilidad complejas-II(+) asociadas con los nervios en el epitelio también fue mayor en los ratones con dieta elevada en grasa en comparación con los controles. El estudio llegó a la conclusión de que la perturbación en el sistema metabólico inducida por una dieta elevada en grasas altera el estado neuroinmune de la córnea [317]. También en un modelo de ratón, una dieta elevada en grasa indujo una disminución en la producción lagrimal, tinción de la superficie ocular y pérdida de célula es calciformes [318]. Eventualmente resultó en una disfunción de la barrera epitelial corneal y metaplasia escamosa significativa de los epitelios corneal y conjuntival [318] la dieta elevada en grasa también aumentó los factores claves que regulan el estrés oxidativo en la superficie ocular, y aumentó la apoptosis celular en las células epiteliales de la superficie ocular [318]. También se ha relacionado la disbiosis microbiana intestinal con una dieta elevada en grasas [319]. Se ha informado que esta dieta, tal vez influenciada por la disbiosis intestinal, altera la distribución de células inmunes corneales, la respuesta corneal a las lesiones, y genes relacionados con la función epitelial e inmunidad corneal en ratones [319]. Se necesitan estudios adicionales para examinar el impacto de la dieta occidental sobre la superficie ocular.

3.8.1.2. Dieta mediterránea. La dieta mediterránea está inspirada por los hábitos alimenticios de individuos originarios de las tierras circundantes al mar mediterráneo. En su primera definición en la década de 1960, se basó en los hábitos alimenticios de las poblaciones en Grecia, Italia y España. También ha incorporado elementos de otras dietas mediterráneas como aquellas del norte de África y del medio oriente [320]. Los principales aspectos de la dieta mediterránea incluyen un consumo proporcionalmente elevado de aceite de oliva, legumbres, cereales no refinados, frutas y vegetales, consumo moderado a elevado de pescado, consumo moderado de productos lácteos (principalmente como queso y yogurt), consumo moderado de vino y un bajo consumo de carne roja y procesada y azúcar [321].

La dieta mediterránea se ha asociado con una reducción en mortalidad por cualquier causa [322, 323] es baja en grasas saturadas con cantidades elevadas de grasa monoinsaturada y fibra. Un posible factor para los beneficios de salud de la dieta mediterránea es el aceite de oliva. El aceite de oliva contiene grasas monoinsaturadas, principalmente el ácido oleico, que pueden tener un papel en la protección contra la oxidación de los lípidos en la sangre [324]. La dieta mediterránea también puede ayudar a las personas obesas a disminuir la cantidad y mejorar la calidad nutricional de su ingesta alimenticia, con un efecto general de una posible pérdida de peso corporal [325]. El ayuno intermitente o la restricción alimenticia también acompaña las 3 religiones principales del mar mediterráneo [de las cuales se derivan el viernes santo, el ayuno negro y la cuaresma; el Ramadán musulmán; el BaHab del judaísmo (un acrónimo hebreo para lunes, martes, lunes)]. Se ha reportado que la dieta mediterránea es útil con las enfermedades inflamatorias crónicas debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias [326]. Por lo tanto, no puede esperarse que tenga beneficios en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la superficie ocular, como el síndrome de ojo seco. Una diferencia más estricta a la dieta mediterránea se ha asociado con una menor probabilidad de desarrollar síndrome de Sjögren primario [327]. En un estudio separado, 34 participantes con incomodidad de la superficie ocular fueron aleatorizadas a uno de 2 brazos intervencionistas: (1) un grupo estándar de intervención en una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen y nueces; (2) un grupo intensivo de intervención, con base en una dieta mediterránea hipocalórica y un programa de estilo de vida intensivo con actividad física y pérdida de peso. En ambos grupos, OSDI, tiempo de degradación lagrimal, puntaje de Schirmer (después de aplicar la anestesia tópica) y el grado de tinción de Oxford mejoraron después de 6 meses. Sin embargo, el grupo intensivo de intervención mostró mayores mejoras después de 6 meses en el tiempo de degradación lagrimal y en los puntajes de Schirmer y de tinción de Oxford [328]. Por el contrario, un estudio cruzado de 247 hombres encontró que la adherencia a una dieta mediterránea se veía asociada con un síndrome de ojo seco más severo [329]. Existen varias posibles explicaciones para estos hallazgos incluyendo: la dieta mediterránea difirió entre los estudios; puede ser que la dieta no sea un patrón alimenticio ideal para el control de ojo seco, donde posiblemente el efecto del alcohol contrarreste cualquier posible efecto de otros nutrientes; es posible que los pacientes con síndrome de ojo seco en el grupo de control hayan mejorado su dieta para obtener alivio de su condición; o estos resultados se vieron afectados por variables no medidas o tamaños de muestras pequeños.

3.8.1.3. Dietas africanas. Las dietas africanas central incluye plátano, tapioca, arroz y camote. Los ingredientes principales de la dieta del este de África son maíz, lentejas, trigo y vegetales generalmente. Los productos de carne están ausentes. La dieta del norte de África incluye trigo, aceitunas, vegetales, especies y carne ovina. Los productos típicos de la dieta sudafricana son los granos, carne, leche, cerveza y vegetales. La dieta africana occidental consiste en arroz, mijo, sorgo, alubias marrones, frutas y hortalizas de raíz como camotes y tapioca y se ha reportado que se encuentra dentro de las dietas más saludables en el mundo [330]. Hasta la fecha ningún estudio ha informado sobre la dieta africana con respecto a las posibles asociaciones con la superficie ocular, aparte de notar que la deficiencia de vitamina A es común en ciertas áreas rurales de África [331-333].

3.8.1.4. Dieta asiática. Asia comprende un continente expansivo, con patrones de cocina y nutrición ampliamente variados entre regiones. En general, se sabe que las dietas asiáticas, especialmente las dietas asiáticas tradicionales, reducen el riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes [334]. No existe, específicamente, evidencia clínica en humanos acerca de los efectos terapéuticos o profilácticos de la dieta asiática sobre enfermedades de superficie ocular.

3.8.2. Dietas de restricción alimenticia

3.8.2.1. Ayuno intermitente. El ayuno intermitente involucra cambiar entre ayuno y comer en una programación regular y se puede realizar por motivos religiosos o por otro motivo. En un estudio de 25 individuos un mes antes y un mes durante el ayuno por el Ramadán, se encontró que el lisosoma lagrimal, lactoferrina y alfa amilasa disminuyeron significativamente con el ayuno [335]. En otro estudio de 29 hombres antes y después del ayuno por el Ramadán, los puntajes de osmolaridad lagrimal, OSDI y de tinción corneal aumentaron significativamente, mientras que los puntajes de Schirmer valorados sin anestesia tópica disminuyeron durante el periodo de ayuno, en comparación con el no ayuno [336]. Un estudio de 94 adultos saludables no encontró diferencia en los parámetros de la superficie ocular, incluyendo el tiempo de degradación lagrimal [337] con o sin ayuno, un hallazgo respaldado por un estudio de 32 hombres saludables quienes fueron examinados al inicio y al final de su periodo de ayuno [338]. Por el contrario, un estudio de 40 individuos saludables examinados antes y hacia el final del Ramadán demostró una disminución significativa en el tiempo de degradación lagrimal, así como un aumento en el número de individuos con una prueba positiva de matriz de metaloproteinasas-9 [339].

3.8.2.2. Vegetarianismo y veganismo. Es vegetarianismo es la práctica de no comer carne o pescado, y el veganismo es la práctica de no comer o utilizar ningún producto animal o producto que sea el resultado de utilizar animales (como la miel). No existe un nivel elevado de evidencia sobre los efectos terapéuticos en la salud de la superficie ocular como resultado del vegetarianismo o del veganismo, aunque existen ejemplos de informes de casos individuales donde se describe la epitelopatía corneal reversible en una mujer de 27 años en una dieta vegana [340], una mujer de 56 años de edad vegetariana con queratouveítis herpética y una infección de pseudomonas superpuestas [341], y un niño de 6 años quien era vegano y se presentó con queratomalacia secundaria a deficiencia con vitamina A [342]. Sin embargo, estos reportes de caso se consideran evidencia de bajo nivel, y se necesitan estudios adicionales.

3.8.2.3. Dietas kosher y halal. Las dietas kosher se alinean con las regulaciones alimenticias judías que requieren que la carne sea de origen de animales ruminantes biungulados, como vacas/buey, ovejas, cabras y venado. Las dietas kosher también prohíbe el consumo de ciertos animales alados permite solamente aquellos pescados donde se coman tanto aletas como escamas, y prohíbe el consumo de mariscos como crustáceos. La comida halal tiene como requerimiento no contar con ningún componente de consumo prohibido para los musulmanes de conformidad con las leyes islámicas; Así como alimentos que sean procesados, hechos, producidos, fabricados o almacenados utilizando materiales que se hayan limpiado de conformidad con las leyes islámicas. No hay informes publicados que examinan el impacto de estas dietas sobre la superficie ocular específicamente.

3.8.2.4. Leche humana. Se ha utilizado la leche materna para tratar diferentes condiciones oculares incluyendo conjuntivitis neonatal, epífora, síndrome de ojo seco y úlceras corneales [343-349], sin embargo, normalmente esto hace referencia a su aplicación tópica. Se piensa que la leche materna puede eliminar bacterias patógenas que se encuentran sobre la superficie ocular, incluyendo las que suelen ser las responsables de la conjuntivitis neonatal, como la *N. gonorrhoea* [345]. En un ensayo controlado aleatorizado se encontró que el calostro reduce la incidencia de conjuntivitis neonatal en comparación con los controles sin ningún tipo de intervención, pero no en la misma medida que aquellos que recibieron el antibiótico eritromicina [346]. Otro ensayo clínico aleatorizado ciego al investigador examinó la eficacia de la leche materna administrada de manera tópica en comparación con él sulfonato azuleno de sodio hidratado 0.02% y la eficacia clínica equivalente para menores con descargas oculares [350]. Sin embargo, se ha criticado el estudio por incluir menores con múltiples causas para la descarga ocular incluyendo oclusión del ducto nasolagrimal, infecciones virales y otras infecciones bacterianas temporales [351]. La leche materna también puede contener proteínas citotóxicas que combaten *Acanthamoeba* [352], una queratitis peligroso para la vista que afecta a quienes utilizan lentes de contacto. Se ha demostrado que el calostro es efectivo en el tratamiento del síndrome de ojo seco en estudios con animales, en comparación con el uso de ciclosporina [353-354].

Otro estudio comparó la leche materna con lágrimas de suero autólogo y lágrimas artificiales sobre defectos epiteliales inducidos en ratones y encontraron que los ratones que recibieron tratamiento con leche materna mostraron una recuperación más rápida [355]. Una pequeña serie de casos de Nigeria también reportó eventos adversos significativos por la aplicación de leche materna sobre lesiones oculares traumáticas, pero varios recibieron tratamiento con otros remedios caseros [356]. Sería útil tener ensayos aleatorizados con mejor diseño para delinear la verdadera eficacia de leche materna administrada por vía tópica en el combate de las enfermedades de la superficie ocular. También hay cierta evidencia acerca de que los infantes lactantes tienen una menor incidencia de rinoconjuntivitis y otras enfermedades atópicas (eczema, asma, urticaria) en comparación con los infantes alimentados con fórmula, pero no estaba claro cuántos individuos tenían una enfermedad específica al ojo [357].

3.8.2.5. Otras dietas. La dieta paleolítica (paleo) intenta evitar la ingesta alimenticia de los cazadores-recolectores [358]. Se concentra en una dieta rica en fibra y proteínas y limita los alimentos procesados. No ha habido ningún informe publicado hasta la fecha acerca del impacto de la dieta paleo sobre la superficie ocular. Las dietas cetogénicas también aplican un enfoque de restricción alimenticia, con un enfoque a una ingesta rica en grasas y baja en carbohidratos. No existe literatura publicada acerca de los efectos de estas dietas, específicamente sobre la superficie ocular. Las dietas antiinflamatorias son ricas en frutas y vegetales y pueden incluir alimentos que contengan ácidos grasos de omega 3 y otras vitaminas que pueden impactar las enfermedades de la superficie ocular. Aunque no existe ningún informe publicado sobre las dietas antiinflamatorias en particular, en las secciones 3.1.1.1 y 3.4.6 se cubren los efectos de los ácidos grasos de omega 3. En la sección 6 se reporta una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la restricción alimenticia intencional y su impacto sobre la superficie ocular.

3.9. El microbioma intestinal y la superficie ocular

La sección 3.9 presenta el microbioma intestinal, con el objetivo de comprender cómo puede afectar la superficie ocular.

3.9.1. El microbioma intestinal: eubiosis contra disbiosis

La microbiota humana describe el conjunto de organismos que habitan en los humanos, formando un holobionte único para cada individuo [359]. La microbiota recibe influencia del ambiente, dieta, genes, enfermedades y otros factores. Por el contrario, las moléculas de señalización de la microbiota intestinal influyen en la motilidad intestinal, extracción de energía, integridad epitelial e inmunidad mucosa [360]. Adicionalmente los efectos locales, la microbiota intestinal ejerce efectos distales sobre varios órganos incluyendo el cerebro y la piel [361], y la superficie ocular [362]. El microbioma intestinal se compone por 2 filos principales, firmicutes y bacteroidetes, que conforman el 90% del microbioma intestinal. La relación firmicutes a bacteroidetes suele utilizarse como un marcador aproximado de la disbiosis intestinal. Los filos restantes son proteobacteria, actinobacteria, fusobacteria y verrucomicrobia [363, 364]. Cuando existe un equilibrio ecológicamente saludable, se le da el término a este complejo ecosistema holobionte de “eubiotico” (*eu* – griego antiguo para “verdadero” o “bueno” y *bios* – griego antiguo para “vida”) [365]. Los cambios ecológicos dentro de la microbiota pueden presentar desequilibrios o “disbiosis” en la microbiota intestinal lo cual se puede asociar con enfermedades, incluyendo enfermedades crónicas (Cuadro 3) [366]. Se puede inducir la disbiosis mediante varios estímulos externos incluyendo antibióticos, edulcorantes artificiales, deficiencia vitamínica, humo de cigarro, grasas saturadas (contra poliinsaturadas) y otros antropógenos [366-368].

3.9.2. El impacto de la dieta sobre el microbioma intestinal

se ha asociado la dieta occidental típica de baja fibra, alta energía y que es considerada al menos nutricionalmente deficiente, con una variedad de enfermedades interconectadas, crónicas no transmisibles. Por el contrario, existe evidencia acerca de que las dietas a base de plantas, incluyendo la dieta mediterránea, pueden mejorar la salud intestinal y modular las enfermedades no transmisibles [378, 379]. En un estudio que comparaba la dieta tradicional de menores en Burkina Faso en comparación con los menores europeos, se exploraron las dietas tradicionales contra la occidental y sus resultados de salud asociados [380].

Normalmente los menores de Burkina Faso reciben lactancia por 2 años en comparación con 1 año para los menores europeos; al momento del destete, su dieta refleja una dieta la neolítica más típica, siendo baja en grasa y proteína animal, y rica en almidón, fibra y polisacáridos de plantas, y predominantemente vegetariana; por el contrario, los menores de Europa consumieron la dieta típica occidental. Los menores de Burkina Faso mostraron en general una mayor diversidad del microbioma intestinal con un enriquecimiento significativo de bacteroidetes y una disminución de firmicutes. Esta diversidad de la huella digital del microbioma sugiere que tiene un papel protector en contra de la inflamación y enfermedades no transmisibles [380].

3.9.2.1. Alcohol. El consumo de alcohol altera de manera adversa la diversidad del microbioma intestinal, con un enriquecimiento de *proteobacteria*, *lachnospiraceae* y *blautia* y una disminución de *bacteroidetes* y *ruminococcaceae*; se mantuvieron estos cambios después de un mes de abstinencia del alcohol [381]. Adicionalmente, hay aumentos en la permeabilidad intestinal que resultan en una disfunción del sistema inmune con un aumento asociado de la producción de citocinas inflamatorias [382, 383]. Sin embargo, hay un informe que muestra cambios rápidos en el microbioma intestinal después de la abstinencia de alcohol, lo que sugiere resiliencia del microbioma intestinal [384]. Pocos estudios reportan el efecto del consumo de alcohol sobre el microbioma intestinal y dentro de estos hay algunas sugerencias de efectos positivos para ciertas formas específicas de alcohol, principalmente fermentados (vino y cerveza) a diferencia de destilados (ginebra, vodka, etc., con niveles aumentados de alcohol). La cerveza contiene prebióticos y polifenoles incluyendo catequinas y ácidos fenólicos, mientras que el vino está enriquecido con polifenoles incluyendo flavonoides, lignanos y estilbenos [383, 385]. Un informe indica un aumento en la diversidad del microbioma intestinal con un consumo moderado de vino rojo [386]. Sin embargo, a diferencia, otro estudio reportó niveles bajos de las bacterias benéficas *bifidobacterium*, *Blautia coccoides*, *C. leptum*, y *lactobacillus* en bebedores moderados en comparación con los abstemios [387]. Estas diferencias pueden deberse a los tipos de alcoholes ingeridos y otros factores alimenticios y de estilo de vida desconcertantes.

3.9.2.2. Preparación de alimentos. Más allá de la comida como tal, la “dieta” incorpora los procesos de la producción, preparación, conservación y almacenamiento de la comida, ya que el estado en el que la comida llega a la mesa determina mucho acerca de su valor nutricional general. De la misma manera que la microbiota humana forma una relación dentro del cuerpo que es esencial para la salud humana, las raíces vegetales desarrollan relaciones con un microbioma de la tierra enormemente diversa que ofrecen nutrientes importantes, los protege de enfermedades y patógenos, y les ayuda a adaptarse a los cambios ambientales. El microbioma de la rizosfera se considera el segundo genoma de la planta [388], análogo al microbioma intestinal del humano [389]. Ambas comunidades microbianas ayudan en la ingesta de nutrientes, modulan la inmunidad, protegen contra patógenos oportunistas, entre otras funciones [388]. Además, los microbios vegetales y humano se encuentran vinculados íntimamente ya que los microorganismos de legumbres, frutas y vegetales se intercalan con el microbioma intestinal humano de manera que el microbioma vegetal influye en el microbioma intestinal humano y por lo tanto la salud humana [390]. Las alteraciones al suelo a través de transferencia de suelo o uso de fertilizadores es equivalente al trasplante fecal en humanos o el uso de antibióticos. El uso de herbicidas, fungicidas y pesticidas en la producción alimenticia puede tener efectos catastróficos sobre el suelo y los microbios más vegetales, dando como resultado cambios en el microbioma intestinal con ramificaciones consecuentes para la salud humana [391]. En la cadena de producción en masa, se debe estabilizar el alimento para su transporte y almacenamiento. Los aditivos que mantienen la forma, sabor y frescura pueden causar perturbaciones en la integridad intestinal, contribuyendo a la inflamación crónica [392], y a reacciones inmunológicas para algunos debido a la disbiosis intestinal [393, 394]. Se ha demostrado que las nanopartículas comestibles utilizadas para recubrir los alimentos para su conservación en el tiempo de vida útil en anaquel y la inhibición de la podredumbre orgánica perturban la homeostasis del microbioma intestinal [395]. Una hipótesis de cadena de frío muy interesante ha trazado paralelismos entre el aumento en el almacenamiento en frío de los alimentos y el aumento de enfermedades crónicas [396, 397].

Cuadro 3

La relación entre el microbioma intestinal y enfermedades inflamatorias sistémicas

Condiciones	Relación con el microbioma intestinal (GM <i>por sus siglas en inglés</i>)
Síndrome de Sjögren primario (SS)	<p>Evidencia clínica (revisada en [346, 369])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en el GM se modifican en pacientes con SS, en comparación con controles y correlación inversa con severidad de enfermedad sistémica y ocular - Aparece como un continuo en los cambios de GM de pacientes saludables a pacientes con SS con pacientes con DED sin SS como intermedios <p>Evidencia experimental (revisada en [346, 369, 370])</p> <ul style="list-style-type: none"> - La disbiosis en ratones empeora el DED secundario al estrés por desecación, en comparación con ratones no tratados - En un modelo de ratón con SS espontáneo, el síndrome de sicca empeora cuando la diversidad de GM es baja, y máximo en condiciones libres de gérmenes. En el último caso, la transferencia pasiva de las células inmunes a ratones sin células T o B nativas es suficiente para transferir señales similares al SS. - Los probióticos pueden reducir el DED en un modelo animal - Varios péptidos de bacterias comensales activan células T que son sensibles a Ro60/SSA - Inyecciones experimentales de <i>Escherichia coli</i> en la membrana exterior inducen autoanticuerpos similares a SS
Lupus eritematoso sistémico (SLE <i>por sus siglas en inglés</i>)	<p>Evidencia clínica (revisada en [364,369])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en GM en pacientes con SLE en comparación a controles emparejados <p>Evidencia experimental</p>
Artritis reumatoide (RA <i>por sus siglas en inglés</i>)	<p>Evidencia clínica (revisada en [364,370])</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GM es menos diverso en pacientes con RA que en controles emparejados (incluyendo abundancia modificada de <i>Prevotella</i>) - Mayor frecuencia de pacientes con RA (32%) con anticuerpos IgG o IgA reactivos con <i>Prevotella</i> <p>Evidencia experimental (revisada en [364, 370, 371])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abundancia modificada de <i>Prevotella</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>Faecobacterium</i> reportada en modelos animales con RA - Ciertas bacterias intestinales pueden modular artritis autoinmune mediante células TH17 [372] (revisado en [371])
Trastornos relacionados con B27, incluyendo espondiloartropatía (SpA <i>por sus siglas en inglés</i>)	<p>Evidencia clínica (revisado en [373])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación intestinal en hasta 50% de los pacientes con SpA, que aumento todavía más cuando se empeora la artritis – disbiosis en pacientes con SpA en comparación con controles emparejados <p>Evidencia experimental (revisado en [370, 374])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en GM en ratas transgénicas HLA-B27 en comparación con ratas silvestres, con mayor permeabilidad intestinal - <i>Klebsellia</i>, <i>Enterobacterium Shigella</i> o <i>Yersinia</i> pueden interactuar con linfocitos HLA-B27, y se asocia el crecimiento excesivo con señales empeoradas - Similitudes entre algunas secuencias de aminoácidos codificadas por esas bacterias y la molécula HLA B27 - HLA B27 puede interactuar con el metabolismo de las bacterias intestinales
Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD <i>por sus siglas en inglés</i>)	<p>Evidencia clínica (revisado en [375])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disbiosis en pacientes con IBD en comparación con controles emparejados <p>Evidencia experimental (revisado en [376, 377])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cultivo de DC humano con extracto de heces de pacientes con IBD induce la respuesta Th2, correlacionada con la severidad del IBD del donante - Translocación microbiana (y paso de LPS y ADN de bacteria en suero) es central si la patogénesis de IBD en modelos de ratón
Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD <i>por sus siglas en inglés</i>)	<p>Evidencia clínica (revisado en [377])</p> <ul style="list-style-type: none"> - GVHD es menos frecuente en pacientes con mutaciones en el loci TLR4 (sensor de LPS) - Descontaminación intestinal de bacterias gran negativas justo antes de que el injerto reduzca el riesgo de GVHD en humanos - infusión de un antisuero policlonal contra <i>Escherichia coli</i> antes del injerto reduce el riesgo de GVHD en humanos <p>Evidencia experimental</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descontaminación intestinal de bacterias gran negativas justo antes de que el injerto reduzca el riesgo de GVHD en modelos experimentales
Enfermedades atópicas	<p>Evidencia clínica (revisado en [376])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se asocian episodios de disbiosis intestinal durante los primeros meses de vida con un aumento en el riesgo de asma en la vida posterior <p>Evidencia experimental (revisado en [376])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disbiosis en ratones neonatos induce susceptibilidad a señales alérgicas en pulmones - La suplementación de ácidos grasos de cadena corta en ratones disbióticos reduce la respuesta alérgica (en la sangre y pulmones) - Los probióticos reducen las inflamaciones de pulmones inducidas por virus y asma en varios modelos animales <p>El cultivo de células inmunes con productos fecales solubles de infantes de 1 mes en riesgo de GM disbiótico favorece la expansión de célula Th2 y reduce las poblaciones de Tregs</p>

DED = síndrome de ojo seco, LPS = lipopolisacárido, DC = células dendríticas, TLR4 = receptor tipo toll 4, HLA-B27 = antígeno de leucocito humano B27, IgA = inmunoglobulina A, IgG = inmunoglobulina G, TH17 = células tipo helper 17, Th2 = células tipo helper 2

La exposición temprana de menores a los alimentos que se han almacenado en frío se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn en etapas posteriores de la vida [396]. La hipótesis de la higiene vincula el aumento de la higiene con la disbiosis intestinal y las enfermedades crónicas [398]. Se sugiere que el lavado de vajilla automático en comparación con el lavado manual elimina la oportunidad de fortalecer la educación del microbioma intestinal en menores [399].

3.9.2.3. Otros factores que pueden alterar el microbioma intestinal. Además de la dieta, hay otros factores del estilo de vida que pueden alterar el microbioma intestinal y resultar en intestino con fuga e inflamación sistémica con un impacto potencial sobre la salud de la superficie ocular. Se reporta que un estilo de vida sedentario, fumar y el consumo de alcohol alteran de manera desfavorable el microbioma intestinal resultando en mucosa con fuga, inflamación intestinal y sistémica y producción reducida de ácidos grasos de cadena corta [400].

3.9.3. El microbioma intestinal y las enfermedades de la superficie ocular

Se ha asociado el desbalance del microbioma intestinal con enfermedades oculares como son uveítis, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, chalazión y síndrome de ojo seco [326,370,401,402].

Sin embargo, se necesita explorar a más detalle el efecto del microbioma intestinal sobre la superficie ocular [403]. Aun son escasas en la bibliografía las pistas clínicas y experimentales sobre el impacto del microbioma intestinal sobre diferentes tipos de enfermedades de la superficie ocular, excepto para el síndrome de ojo seco (Cuadro 4). Se ha investigado en estudios animales el efecto de la dieta sobre el síndrome de ojo seco. Como se mencionó anteriormente (sección 3.8.1.1), los ratones alimentados con una dieta rica en grasas presentaron daño en la superficie ocular similar al ojo seco, controlado por la apoptosis celular y la inflamación de la superficie ocular mediada por células CD4⁺ T [318]. Estudios anteriores han demostrado que las dietas ricas en grasas alteran la composición del microbioma intestinal en ratones, lo que sugiere que estos cambios pueden estar relacionados con la disbiosis intestinal [417], aunque también pueden verse involucrados otros factores. Se ha asociado el desarrollo de MGD con dislipidemia en un modelo de ratón con obesidad inducida por dieta [418]. Adicionalmente a la dieta, los cambios en la composición del microbioma intestinal dependientes de la edad pueden verse conectados con la severidad de las señales de ojo seco en ratones macho C57BL/6 [419]. Aun no hay un consenso acerca de cuál bacteria intestinal específica en los estudios animales se correlaciona por completo con una enfermedad clínica.

Cuadro 4
La relación entre el microbioma intestinal y enfermedades de la superficie ocular

Condiciones	Relación con el microbioma intestinal (GM por sus siglas en inglés)
Blefaritis	- Se relaciona fuertemente la microbiota ocular con el comienzo y evolución de la blefaritis [103,404,405] - Tasa más elevada de transporte de H. Pylori en el estómago de pacientes con blefaritis contra controles [406]
Escleritis, epiescleritis y queratitis autoinmune	- La escleritis y epiescleritis son complicaciones bien conocidas de enfermedades inflamatorias intestinales [407] - Estas 3 condiciones autoinmunes también son complicaciones de RA, SLE y otras reumatológicas autoinmunes, y todas sufren un impacto por la disbiosis GM (consultar anterior)
Conjuntivitis y queratitis infecciosa	- Modificaciones del GM (más proteobacteria y menos firmicutes) en pacientes que sufren de queratitis pulmonar (FK por sus siglas en inglés) contra controles saludables emparejados [408] - Ratones con resistencia natural a queratitis por Pseudomonas aeruginosa pueden desarrollar infección corneal cuando prolifera en ratones libres de gérmenes [409] - Aplicación tópica de LPS (de pared de una bacteria gran negativa) en ojos de ratones induce un aumento en los biomarcadores inflamatorios en la córnea y en la conjuntiva, y esto puede empeorar con la disbiosis intestinal inducida por antibióticos [410] - No hay bibliografía específica sobre GM y tracoma - No hay bibliografía específica sobre GM y queratitis y conjuntivitis viral - No hay bibliografía específica sobre GM y queratitis por acantameba - No hay bibliografía específica sobre GM y conjuntivitis alérgica
Conjuntivitis y queratitis alérgica	Evidencia clínica
Síndrome de ojo seco	- La diversidad de GM es reproduciblemente diferente entre DED relacionado con SS y participantes del control, pero también con pacientes con DED sin SS (revisado en las referencias [364,411]) - Correlación entre niveles de clostridium en el GM y el positivo a autoanticuerpos contra La/SSB en el suero de pacientes con SS [412] - Correlación entre niveles de Prevotella en el GM y la secreción lagrimal en pacientes con DED relacionada con SS [364] - Se ha encontrado que, en comparación con SS primario, el GM es muy similar en pacientes con SLE, una causa común de SS secundario [412] - Mejoras en el tiempo de degradación lagrimal y puntaje de Schirmer después de probióticos orales y componentes que según su descripción tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (aceite de pescado, lactoferrina, zinc, vitamina C, luteína, vitamina E, ácido γ -aminobutanoico) (revisado en referencia [369])
	Evidencia experimental
	- La disbiosis inducida por antibiótico en ratones aumenta la susceptibilidad al estrés por desecación [413] - La ausencia de GM (condiciones libres de gérmenes) aumenta la inflamación de la superficie ocular en condiciones secas experimentales, mientras que la restauración del GM (trasplante fecal) mejora el DED experimental [414,415] - La inyección sistémica de la proteína de la membrana externa de E. coli en las glándulas de Harder y salivales induce la inflamación de estas glándulas secretoras y autoanticuerpos SSA/Ro y SSB/La, normalmente de SS [416] - La aplicación tópica de probióticos o ácidos grasos de cadena corta sobre el ojo puede mejorar el DED experimental

RA = artritis reumatoide, SLE = lupus eritematoso sistémico, GM = microbioma intestinal, LPS = lipopolisacárido, SS = síndrome de Sjögren, DED = síndrome de ojo seco

Los estudios clínicos en humanos han demostrado resultados comparables a los animales con respecto a la influencia de la microbiota intestinal sobre el síndrome de ojo seco [364, 412, 413, 420]. Aunque existen algunas discrepancias entre estos estudios, generalmente han encontrado correlaciones paralelas entre la severidad clínica de los parámetros de ojo seco y la microbiota intestinal, especialmente en individuos con el síndrome de Sjögren [364, 411, 413, 420, 421]. Las personas con síndrome de ojo seco sin ninguna etiología autoinmune mostraron cambios sobre la composición del microbioma intestinal que se encuentran en algún punto entre aquellos observados en el síndrome de Sjögren y los controles [364]. La serotonina sirve como un neuromediador de la superficie ocular [422], y depende de la homeostasis del microbioma intestinal. Casi toda la serotonina producida en el cuerpo humano se sintetiza en los intestinos, más precisamente por las células enteroendocrinas mediante la modulación a través de ácidos grasos de cadena corta y así los biliares secundarios producidos por clostridiales formadoras de esporas, algunas otras bacterias y algunos hongos (*Candida* sp.) [411]. Dado el papel reconocido de los nervios corneales en la definición [423] y patogénesis del síndrome de ojo seco [422, 424], queratopatía neurotrópica [425], y envejecimiento corneal [426, 427], para mejorar la inervación de la superficie ocular al restaurar la homeostasis del microbioma intestinal podría ser una opción terapéutica para mejorar las señales y síntomas de las enfermedades de la superficie ocular; se necesita más investigación para revisar esta posible aplicación. El trasplante microbiano fecal en ratones knockout (un modelo de síndrome de ojo seco espontáneo) normaliza la función epitelial y la densidad de células caliciformes [415]. Se realizó una observación similar en ratones C57BL/6J sin gérmenes, en los cual es la densidad de células caliciformes está reducida, pero se restauró después de trasplante microbiano fecal [414]. Se han vinculado cambios a los comensales intestinales con un aumento en la susceptibilidad a queratitis bacteriana o micótica [408, 409, 428, 429]. Aún no está claro si la disbiosis intestinal tiene un papel en otros tipos de queratitis. Se necesitan estudios adicionales para caracterizar los mecanismos responsables de otras asociaciones de enfermedades de superficie ocular.

3.9.4. Modulación del microbioma intestinal para mejorar las enfermedades de la superficie ocular

Los investigadores han revisado la modulación del microbioma intestinal como una estrategia terapéutica para mejorar las enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo aquellas que afectan la superficie ocular.

Por lo general, existen 5 enfoques principales [430]: selección de las bacterias causales utilizando ciertos antibióticos, aumentando el consumo de componentes alimenticios que apoyen a las bacterias benéficas utilizando prebióticos, administrando cepas bacterianas vivas que puedan restaurar la homeostasis inmune utilizando probióticos, diseñando y entregando análogos de bacterias benéficas para emular sus efectos (utilizando postbióticos, o reemplazando poblaciones enteras del microbioma intestinal con aquellas de un donante saludable utilizando un trasplante microbiano fecal). Se han estudiado los prebióticos y post biotipos en uno o más subtipos de enfermedades de la superficie ocular. Recientemente se han examinado los post bióticos como suplemento oral en un modelo animal de síndrome de ojo seco [431] y en un ensayo clínico sobre trasplante microbiano fecal en pacientes con síndrome de Sjögren agrega más pistas a la justificación de esta estrategia [432].

3.9.4.1. Prebióticos. Se ha investigado la administración de prebióticos en aislamiento para apoyar a las bacterias promotoras de la salud en los intestinos en un ensayo controlado aleatorizado doble ciego sencillo de leche productora de gas hidrógeno en comparación con una bebida con sabor, textura y gusto similar en individuos quienes frecuentemente utilizaban terminales con pantalla visual. [433]. Después de tres semanas, aquellos que consumían la leche de prueba presentaron un mayor aumento en el tiempo de degradación lagrimal en comparación con aquellos en el grupo placebo, aunque la diferencia fue principalmente debido a una reducción en el tiempo de degradación lagrimal en el grupo placebo en lugar de un aumento en el grupo de prueba [433].

3.9.4.2. Probióticos. Un enfoque regularmente más estudiado es el de administrar probióticos con o sin aditivos prebióticos para apoyar la salud del microbioma intestinal. Una revisión sistemática y un metaanálisis concluyeron que el tratamiento con probiótico resulta en mejoras significativas en los síntomas oculares asociados con alergias, aunque los autores reconocieron un mayor grado de heterogeneidad [434]. Dos ensayos clínicos, uno de etiqueta abierta y el otro un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes con conjuntivitis alérgica [435] incluyó una exposición a un alérgeno conjuntival y un tratamiento con consumo oral diario de yogurt de mandarina y naranja durante dos a tres semanas, demostraron mejoría en los síntomas de enrojecimiento ocular, quemosis y picazón.

Otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, paralelo encontró mejoras en la calidad de vida, pero sin cambios en el microbioma intestinal o beneficios de marcadores inflamatorios, en pacientes con rinoconjuntivitis que recibieron tratamiento con probióticos durante ocho semanas [436]. Se ha reportado que la fórmula de caseína hidrolizada, que consiste en probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG, reduce la ocurrencia de manifestaciones alérgicas (incluyendo rinoconjuntivitis) en menores con alergia a la leche de vaca [357, 437]. Interesantemente, se observó una incidencia significativamente menor de conjuntivitis en menores de madres quienes recibieron la administración de probiótico de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (Lc40) [438], pero una revisión sistemática no encontró diferencias significativas en términos de la prevención de la rinoconjuntivitis en la suplementación infantil con probióticos [439]. Adicionalmente, la disbiosis intestinal inducida por antibiótico tiene efectos a largo plazo significativos sobre el desarrollo corneal [440]. Se pudieron revertir esas alteraciones en el desarrollo corneal con el uso de probióticos y trasplante microbiano fecal, lo cual fortaleció la asociación percibida ente la microbiota intestinal y el desarrollo corneal [440]. También se ha investigado el uso de probióticos en pequeños estudios clínicos y preclínicos del síndrome de ojo seco. *Enterococcus faecium*, un probiótico [441], combinado con otros prebióticos y vitaminas, mantuvo la secreción lagrimal, el tiempo de degradación lagrimal y síntomas subjetivos relativos a los valores iniciales en pacientes de ojo seco [201]. Otros estudios piloto que reportaron que una combinación de prebióticos y probióticos por 28 a 30 días (dominado principalmente por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) tuvieron un mayor rendimiento de producción y estabilidad lagrimal en pacientes con ojo seco con respecto al grupo control que solo recibió tratamiento con lágrimas artificiales [442, 443]. La bibliografía es escasa sobre reportes de ensayos clínicos que involucran pacientes con el síndrome de Sjögren; sin embargo, se han encontrado resultados disponibles después de la suplementación con probióticos en algunos estudios utilizando modelos de ratón de síndrome de ojo seco autoinmune [444-446]. Todos los estudios utilizaron probióticos IRT5, los cuales combinan cinco especies conocidas de probióticos: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, and *Streptococcus thermophilus*. Después de la suplementación con IRT5 mejoró la producción lagrimal y a menudo la tinción corneal en murinos [444-446]. Un estudio también reportó mejoras en el puntaje de la histopatología de la glándula lagrimal en murinos [444], pero no se encontraron cambios en la densidad de células calciformes [446]. Recientemente, un estudio que evaluó la combinación de prebióticos y probióticos administrados por vía oral mostró una mejora significativa en las señales, en comparación con el placebo, durante un periodo de cuatro meses de tratamiento y un mes adicional de seguimiento [447]. Hay poca bibliografía que documente el uso de probióticos en otras enfermedades de la superficie ocular, pero los estudios que se han realizado no muestran efectos significativos. Un estudio de probióticos Lab4 (dos cepas de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) en un modelo de ratón de la enfermedad de Graves [448] encontró que Lab4 resultó en mayores cantidades de grasa orbital en el grupo de prueba en comparación con el grupo control. Otro estudio de probióticos IRT5 después de trasplante corneal en ratones BALB/c llegó a la conclusión de que IRT5 no prolongó la supervivencia del injerto, lo que sugiere que el uso de probiótico tiene poco efecto sobre la aloinmunidad [444]. Se necesita trabajo adicional en ensayos clínicos controlados aleatorizados con tamaños de muestra adecuados antes de que se puedan obtener conclusiones más definitivas alrededor de la seguridad y eficacia.

3.9.4.3. Vitaminas y minerales. También se ha reportado que la suplementación alimenticia con vitaminas y alimentos altamente nutritivos tiene un impacto positivo sobre el microbioma intestinal y enfermedades oftálmicas [72, 449]. Mientras que la suplementación con vitamina D aumenta la diversidad general de la microbiota intestinal [450] y un estudio demostró que la vitamina D por vía oral puede mejorar los síntomas del síndrome de ojo seco después de dos meses de suplementación en comparación con los valores iniciales [287], ningún estudio ha examinado si los cambios en el microbioma intestinal están correlacionados con esta mejora. Hasta la fecha, se ha demostrado que la suplementación de la alimentación con vitamina C, selenio, lactoferrina, curcumina y flavonoides mejoran la salud intestinal alterando la microbiota intestinal [451-455]. Se sabe que esos suplementos alimenticios pueden ser benéficos para reducir los síntomas del síndrome de ojo seco [72].

Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis sobre los efectos de la suplementación con flavonoides sobre los trastornos oculares encontró un efecto de tratamiento mínimo no significativo en el síndrome de ojo seco [456]. En resumen, hay un entendimiento limitado sobre los mecanismos patofisiológicos relevantes en los mecanismos asociados con el microbioma intestinal y la superficie ocular. El campo de la modulación del microbioma intestinal a través de los campos nutricionales como una intervención para tratar las enfermedades de la superficie ocular aún está poco desarrollado. Aunque se han documentado resultados prometedores en modelos animales preclínicos, ha sido complicado transpolar estos hallazgos a pacientes humanos debido a la heterogeneidad natural dentro de los individuos en la dieta, ambiente, genética, severidad de la enfermedad y otros factores del estilo de vida.

4. Enfermedad sistémica influenciada por la nutrición y su impacto sobre la superficie ocular

La alimentación y la nutrición afectan varios trastornos sistémicos. Además, los trastornos sistémicos pueden afectar adicionalmente la absorción, procesamiento y distribución de nutrientes del cuerpo [457,458]. Los trastornos metabólicos son un grupo amplio de trastornos en los que el procesamiento y distribución del cuerpo de macronutrientes se ven negativamente alterados. Pueden ser heredados o adquiridos durante la vida. Para algunos, como la diabetes tipo 2 e hiperlipidemia, la dieta es un factor etiológico importante [458]. La enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica pueden ser resultado directamente de una complicación de una enfermedad metabólica, así como de manera independiente como un factor de la alimentación, con efectos subsiguientes sobre la superficie ocular [459]. Los trastornos gastrointestinales pueden resultar en problemas con la absorción de nutrientes y de manera similar, estos trastornos se pueden exacerbar mediante una mala alimentación [457]. Se han asociado varios trastornos metabólicos y gastrointestinales con un aumento en el riesgo de la enfermedad de la superficie ocular [111, 460, 461]. Aunque a menudo se desconocen las vías patofisiológicas exactas que resultan en la enfermedad comórbida de la superficie ocular para estos trastornos, puede ser que varios mecanismos generales sirvan de base para la asociación. Primero, los trastornos pueden resultar en deficiencias de micro y macronutrientes que son importantes para mantener la salud de la superficie ocular. Segundo, los cambios en el microbioma intestinal asociado con estos trastornos también pueden resultar en alteraciones de la superficie ocular (consultar sección 3.9). Tercero, se han asociado de manera negativa los medicamentos utilizados para tratar estos trastornos con la salud de la superficie ocular, como lo es una disminución en la función de la glándula lagrimal, lo cual se ha asociado con el uso de medicamentos anticolinérgicos, y un aumento en los síntomas de la resequead, con el uso de inhibidores de bomba de protones [248, 462]. En el informe *TFOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular Surface* se analiza el efectos de los medicamentos sobre la salud de la superficie ocular [102]. Finalmente, se asocian los trastornos metabólicos y gastrointestinales con un aumento en el riesgo de la depresión y ansiedad [463-465], lo cual puede aumentar la sensibilidad al dolor, particularmente a estímulos exteroceptivos, lo que resulta en un aumento en la vivencia de síntomas, incluyendo aquellos de la superficie ocular [466, 467]. Las secciones subsiguientes analizan cada uno de esos trastornos y sus asociaciones conocidas con las enfermedades de la superficie ocular.

4.1. Trastornos metabólicos

4.1.1. Obesidad

La Organización Mundial de la Salud estimó que en 2016 había 650 millones de adultos obesos en el mundo, aproximadamente 13% de la población en ese momento [468]. El Instituto Nacional de Salud define la obesidad como un IMC de ≥ 30 kg/m². Varias enfermedades crónicas, incluyendo la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, son conocidas por ser complicaciones de la obesidad [469]. La Federación Internacional de Diabetes estimó que 552 millones de personas sufrirán de diabetes en el año 2030 [470]. La cirugía bariátrica es una opción de tratamiento a largo plazo altamente efectiva para revertir la diabetes tipo 2 asociada con la diabetes [471]. Se reporta que la cirugía bariátrica resulta en la remisión de la diabetes tipo 2 en $\geq 70\%$ de los pacientes y previene el desarrollo de diabetes en pacientes obesos [472-474].

Se ha asociado la obesidad con varias condiciones oculares incluyendo cataratas, maculopatía relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma y enfermedades de la superficie ocular [475-477]. En esta sección se analizan algunos de esos efectos de la obesidad y del IMC sobre la superficie ocular. El informe *TFOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular Surface* [102] y el componente de la revisión sistemática de este documento en la sección 6 considera el efecto de la cirugía bariátrica sobre la superficie ocular, y se analiza brevemente en la sección 4.1.1.1. La característica principal del síndrome de párpado flácido es la hiperelasticidad de los párpados superiores [478]. Varios pacientes con síndrome de párpado flácido son obesos y la mayoría tienen apnea obstructiva del sueño [479]. En el síndrome de párpado flácido, el párpado superior, el párpado superior tiende a la eversión, especialmente cuando el paciente duerme sobre su costado, y consecuentemente, se expone la conjuntiva palpebral a la almohada. En pacientes que sufren de síndrome de párpado flácido y apnea obstructiva del sueño, los síntomas y señales oculares pueden mejorar después de la adherencia a largo plazo a presión positiva de vías respiratorias. En casos refractarios, se puede observar una mejora significativa después de la cirugía correctiva para párpado laxo [480-483]. Se define la ptosis, también conocida como blefaroptosis, como un margen de párpado inferior anormalmente bajo en el ojo en la posición primaria de la mirada. La blefaroptosis puede afectar uno o ambos ojos y pueden presentarse al nacimiento (congénito) o aparecer con la edad (adquirida) [484, 485]. Como se muestra en varios informes de caso, la obesidad general se ve acompañada de blefaroptosis en síndromes genéticos o congénitos [478, 486, 487]. Los pacientes con blefaroptosis aponeurogénica adquirida suelen tener con más frecuencia una disminución en la producción de lágrimas acuosas [488]. En una población representativa de Corea, se encontró que parámetros de obesidad como IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal son posibles factores de riesgo para blefaroptosis relacionada con la edad [154]. Hay pocos estudios que investiguen específicamente el efecto de la obesidad sobre la película lagrimal, independientemente de la diabetes tipo 2 [489]. Un estudio de cohorte basado en una población grande encontró que un IMC mayor tiene una asociación significativamente elevada con menos síndrome de ojo seco, también después de la corrección para comorbilidades múltiples y factores demográficos [111]. Se ha reportado inestabilidad de la película lagrimal relacionada con MGD en personas con síndrome de ovario poliquístico y un IMC elevado [490].

4.1.1.1. Cirugía bariátrica. Se realiza normalmente la cirugía bariátrica en pacientes obesos para lograr una pérdida de peso duradera [491]. Ha habido un aumento en la popularidad de este tipo de procedimientos, lo que ha estimulado un interés aumentado en sus efectos sobre el ojo. Las cirugías bariátricas se pueden categorizar como restrictivas, malabsortivas mixtas [492]. Los procedimientos restrictivos reducen el tamaño funcional y anatómico del estómago con el uso de una banda gástrica constrictiva o mediante el retiro de un segmento longitudinal del estómago como tal [493]. Estos procedimientos conocidos como la banda gástrica ajustable (normalmente conocidos como banda laparoscópica cuando se realiza laparoscópicamente) o manga gástrica, reduce la capacidad estomacal, lo que predispone a una dieta no balanceada, y disminuye la absorción de ciertas vitaminas y minerales [493]. Dos procedimientos comunes que utilizan tanto el mecanismo malabsortivo como el restrictivo son la derivación gástrica en Y de Roux y la derivación biliopancreática con interruptor duodenal. Estos procedimientos que inducen la malabsorción suelen asociarse más frecuentemente con complicaciones oculares que aquellos de variedad restrictiva [493, 494].

Las complicaciones oculares después de la cirugía bariátrica se relacionan principalmente con las deficiencias en nutrientes específicos: vitamina A, vitamina E, Vitamina B₁, y cobre [495]. La deficiencia de vitamina A es la fuente predominante de las complicaciones de la superficie ocular, incluyendo la xerosis conjuntival con manchas de Bitot, xerosis corneal, ulceración corneal y queratomalacia [493, 496]. También puede inducir nictalopía, lo cual puede ser la primera presentación clínica de deficiencia de vitamina A [493]. No está bien establecida la deficiencia en pacientes después de una cirugía bariátrica. Los resultados de varios estudios pequeños son inconsistentes, y la deficiencia depende del tipo de cirugía bariátrica [497]. Para procedimientos mixtos restrictivos y malabsortivos, se ha reportado deficiencia de vitamina A en 35% de los pacientes 6 semanas después de la derivación gástrica en Y de Roux, y en 18% de pacientes después de un año [498].

En otro estudio de pacientes que se habían sometido a derivación gástrica en Y de Roux [499], los pacientes reportaron resequedad ocular y cambios en la visa nocturna en tasas mayores que las detectadas para deficiencia de vitamina A clínicamente significativa. Estos hallazgos sugieren que los síntomas típicamente asociados con la deficiencia de vitamina A pueden comenzar antes de la deficiencia de vitamina A clínicamente cuantificable, lo que puede justificar investigación adicional sobre su origen y los valores de umbral utilizados para el diagnóstico de la deficiencia de vitamina A. Para la derivación biliopancreática, otra cirugía bariátrica malabsortiva y restrictiva, parece que la deficiencia de vitamina A es mayor. Se ha reportado la prevalencia de deficiencia de vitamina A en un 52% para pacientes 1 año después de la cirugía y 69% para pacientes 4 años después de la cirugía [500]. Hay un aumento progresivo en la incidencia y severidad de la hipovitaminosis A, D y K con el tiempo después de la derivación biliopancreática y el interruptor duodenal [500]. Varios de estos pacientes reportaron cumplimiento con los suplementos de vitaminas, haciendo énfasis en una posible necesidad de suplementación parenteral de vitamina A en ciertos casos. En personas saludables quienes consumen una alimentación adecuada, las reservas de vitamina A son suficientes para cumplir con las necesidades del cuerpo durante al menos 6 meses [493], lo cual puede explicar por qué las complicaciones de superficie ocular se pueden presentar desde meses hasta años después de la cirugía si hay poca o nula suplementación. Con respecto a las cirugías bariátricas restrictivas, un estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de deficiencia de vitamina A entre el grupo de banda gástrica ajustable y el grupo control, lo que puede indicar que no hay un aumento en el riesgo de la deficiencia de vitamina A y enfermedad de superficie ocular secundaria a la cirugía bariátrica restrictivas [497]. Se han reportado 2 casos de perforación corneal estéril secundaria a deficiencia de vitamina A después de la derivación biliopancreática con interruptor duodenal, lo que sugiere una necesidad de examinar la superficie ocular de pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica para poder reconocer de manera pronta las señales de deficiencia de vitamina A y evitar complicaciones serias que amenacen la vista [108]. Se ha reportado derretimiento corneal después de la cirugía refractiva en pacientes que se sometieron previamente a cirugía bariátrica [501]. Un estudio de 29 participantes con obesidad observados durante 1 año después de una derivación gástrica en Y de Roux no encontró diferencias en la altura del lago lagrimal, tiempo de degradación lagrimal no invasivo, o morfología de la glándula de Meibomio [502]. Una evaluación de 20 pacientes con obesidad previa a y 12 meses después de la cirugía bariátrica, y 22 controles saludables emparejados en el valor de referencia únicamente [503], encontró que la obesidad estaba asociada con la disminución de densidad de la red nerviosa corneal y longitud nerviosa corneal. Sin embargo, estos parámetros mejoraron después de 12 meses de la cirugía. Se necesita trabajo adicional para comprender los mecanismos subyacentes a los cambios en los nervios corneales en la obesidad y como la cirugía bariátrica puede resultar en una regeneración nerviosa corneal mejorada que reportero que los estudios adicionales no tienen correlación entre la cirugía bariátrica y las señales clínicas de enfermedad de la superficie ocular [504, 505]. A medida que crece la popularidad de estas cirugías, hay un aumento en la demanda del mejor entendimiento de científicos y médicos clínicos de los beneficios y riesgos de la cirugía bariátrica.

4.1.2. Dislipidemia e hipertensión

Se conoce bien la asociación entre la nutrición y las enfermedades sistémicas como la hipertensión, hiperglicemia e hipercolesterolemia. Un estudio de cohorte basado en la población de 79866 individuos en los Países Bajos se encontró que se asociaban la hipertensión medida y la presión arterial aumentada, pero no los niveles de colesterol o hipercolesterolemia, con menos síndrome de ojo seco (corregido para edad, sexo, IMC y 48, comorbilidades) [111]. Una revisión sistemática previa incluyó cuatro estudios de caso de control que de manera colectiva analizaron a 342 individuos con MGD, y reportó una correlación positiva entre la dislipidemia y MGD [506]. Sin embargo, otra revisión sistemática previa incluyó estudios que evaluaron los resultados en 809 personas [418] y llegó a la conclusión de que no era clara la relación entre el estado del líquido en plasma y MGD [418].

Una encuesta de prevalencia cruzada en 25444 hombres de EE.UU. mostró una correlación significativa entre el síndrome de ojo seco y la hipertensión reportada por los mismos (razón de probabilidad: 1.28; IC, 1.12-1.45) [507], mientras que el estudio de valoración y manejo de ojo seco que incluye a 535 pacientes con ojo seco de 27 centros encontró que la hipertensión y la hiperglicemia no estaban asociadas con un aumento en las señales de ojo seco [508]. En una revisión sistemática y metaanálisis de xantelasma palpebral que incluye 15 estudios de control de caso que de manera colectiva evaluaron a 854 personas, hubo una correlación significativa con niveles séricos más elevados de colesterol total y la presencia de xantelasma [509]. Por lo tanto, es probable que la dislipidemia y MGD, xantelasma palpebral y el colesterol estén correlacionados. Aún no hay estudios sobre los efectos del manejo del colesterol para prevenir o tratar MGD. Ya sea que la hipertensión hiperglicemia estén asociados con el ojo seco o no sigue siendo controversial y se necesita investigación adicional. Es importante para estudios futuros que se mida la hipertensión y no se evalúe mediante cuestionarios, ya que parece ser que la hipertensión auto reportada es un fenotipo poco confiable [111, 510].

4.1.3. Síndrome metabólico

Se defina una persona como portadora de un síndrome metabólico, necesitan tener obesidad central (definida como circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres [511]) así como dos de cuatro factores adicionales incluyendo [512]: niveles elevados de triglicéridos: ≥ 1.7 mmol/l (150 mg/dl); niveles reducidos de lipoproteína-colesterol de alta densidad: < 1.03 mmol/l (40 mg/dl) en hombres y < 1.29 mmol/l (50 mg/dl) en mujeres (o tratamiento específico para estas anomalías de lípidos); presión arterial elevada (presión arterial sistólica ≥ 130 o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg) o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada); glucosa en plasma en ayunas elevado ≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) (o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada). Se han identificado dos características como factores causales posibles para el síndrome metabólico: resistencia a la insulina y distribución anormal de grasa, u obesidad central [512]. Mayormente, el síndrome metabólico puede tener implicaciones importantes sobre la salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 [512]. Cuando se evaluó la enfermedad de superficie ocular en un grupo con síndrome metabólico (n= 64), La osmolaridad lagrimal era mayor, los síntomas de resequeidad por OSDI fueron mayores, y los puntajes de Schirmer y tiempo de degradación lagrimal fueron menores en comparación con el grupo control (n= 55) [513]. También se ha demostrado que el síndrome metabólico está asociado con neuropatía periférica y reducción en los parámetros de nervio corneal en aquellos que tienen tanto diabetes como síndrome metabólico en comparación con quienes solamente tienen diabetes [514]. En el mismo estudio, los cambios más severos en el grupo de síndrome metabólico indicaron que los cambios neuroplásticos observados pueden deberse a la reducción de la permeabilidad del canal de sodio y de la función de la bomba sodio potasio [514].

4.1.4. Prediabetes y diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2, previamente mencionada como diabetes mellitus no dependiente de insulina o diabetes con inicio en la adultez, abarca del 90 al 95% de los casos de diabetes. Aunque se involucran varios factores genéticos, estos se ven amplificados por el estilo de vida (obesidad, falta de ejercicio) y factores ambientales [515]. Se piensa que el comienzo de la diabetes tipo 2, en promedio, se da 7 años después de la confirmación de un diagnóstico clínico [516]. Para ese momento, es común la presencia de complicaciones micro y macro vasculares [517]. La glucosa en ayunas alterada o la tolerancia alterada a la glucosa es conocido como prediabetes. El riesgo de desarrollar diabetes en la población con prediabetes aumenta del 30% en un plazo de 4 años al 70% en un plazo de 30 años [518]. Ajustes en el estilo de vida o la intervención diaria con metformina pueden retrasar el comienzo de la diabetes en estos individuos [518, 519]. Todo el ojo se ve afectado en la diabetes con complicaciones subclínicas, así como el potencial para complicaciones clínicas severas. La complicación ocular más común con riesgo para la vista de la diabetes es la retinopatía diabética. En un estudio de cohorte basado en la población de 79866 individuos se encontró que la presencia de un diagnóstico de diabetes tiene un riesgo moderado pero significativamente aumentado del síndrome de ojo seco (razón de probabilidad: 1.3 (IC: 1.1-1.5)) [111].

Sin embargo, no se encontró ningún vínculo claro entre el ojo seco y los niveles de HbA1c o de glucosa dentro de pacientes diabéticos como de no diabéticos. Tampoco se asoció la diabetes con un aumento en el riesgo de ojo seco. Parpadear y un posicionamiento correcto del párpado juegan un papel esencial para mantener la hidratación corneal. Se ha reportado que las tasas de parpadeo en individuos con diabetes tipo 2 han disminuido (atribuido a una disminución en la sensibilidad corneal en la misma cohorte) [520] o han aumentado (atribuido a un tiempo de adelgazamiento lagrimal reducido en la misma cohorte) [521]. Las diferencias en los diseños y cohortes del estudio pueden ser responsables por la bibliografía contradictoria, además, las tasas de parpadeo son notablemente difíciles de medir en estudios. Ambos hallazgos y sus explicaciones son plausibles y se necesita investigación adicional para determinar si las variables como edad, sexo y ubicación del estudio pueden explicar esta discrepancia y caracterizar de mejor manera esta asociación. Mientras que el xantelasma y el síndrome de párpado flácido se atribuyen directamente a otras condiciones sistémicas, ambos tienen una fuerte asociación con la diabetes tipo 2 [522, 523]. Se han reportado complicaciones más serias de los párpados en la diabetes incluyendo infecciones mortales, raras pero severas, de los párpados y tejidos circundantes, incluyendo mucormicosis [524] y fascitis necrosante [525]. MGD es más común en individuos con diabetes tipo 2 [526, 527]. Un estudio con base de población grande en España involucrando 937 individuos encontró que la diabetes aumentaba el riesgo de MGD, particularmente de MGD asintomático [528]. Se ha reportado que los individuos con diabetes tipo 2 presentan puntajes significativamente más elevados de meibografía indicativos de pérdida glandular [529], glándulas más parciales [526, 529] y un puntaje resultante mayor de anomalía de margen de párpado [529]. Cuál es la valoración de las crestas interpapilares con microscopía confocal también mostró cambios en la estructura glandular con una densidad disminuida y agrandamiento de crestas interpapilares individuales [530, 531]. También es diferente en la composición de lípidos del Meibo en aquellos con diabetes tipo 2 con una menor expresión de triacilgliceroles, ésteres cerosos e hidroxiácidos grasos omega (OAHFA *por su siglas en inglés*), y una mayor expresión de colesterol ésteres y fosfolípidos [532].

Demodex folliculorum es más prevalente en las pestañas de individuos con diabetes tipo 2 en comparación con controles emparejados de la edad [533, 534], lo cual se ha atribuido a insuficiencia vascular periférica general e inmunocompromiso en la diabetes tipo 2. Dada la asociación con *Demodex*, sería de esperarse que los individuos con diabetes tipo 2 sean más propensos a blefaritis, y esto se menciona frecuentemente [535]; sin embargo, un estudio de cohorte basado en la población que incluía 3284 participantes mayores de 60 años de edad no encontró asociación alguna entre la diabetes y la blefaritis [536] mientras que otro estudio de control de caso a gran escala de 10093 pacientes con blefaritis y 40372 controles emparejados encontró que si bien la blefaritis se asociaba con el desarrollo de síndrome metabólico, no se asociaba con la diabetes [537]. Una revisión sistemática que consideraba la evidencia de tres estudios que evaluaban la epidemiología de *Demodex* ocular encontró un aumento en la demodicosis ocular en presencia de diabetes en los tres estudios [538]. Dado que una de las complicaciones más comunes en la diabetes tipo 2 es el daño microvascular, es normal que haya mucha evidencia sobre anomalías microvasculares en la conjuntiva de pacientes con diabetes tipo 2. Se ha descrito la dilatación de vasos sanguíneos [539, 540], la distribución reducida e irregular [539-541], aumento en la tortuosidad de microvasos [542], y alteraciones de las velocidades de flujo de los microvasos conjuntivales [539, 543] en individuos con diabetes tipo 2 en comparación con los controles. También se han reportado aumento del limbo e hiperemia [544]. Hay otros cambios en la superficie conjuntival en la diabetes tipo 2. Se han descrito la pérdida de células calciformes y el aumento de la metaplasia de célula escamosa conjuntival en la diabetes tipo 2 en comparación con los controles, así como asociaciones entre la pérdida de células calciformes y el nivel de control glicémico y estado de neuropatía periférica [545]. Se ha encontrado que la pinguécula es más común y severa en la diabetes tipo 2 [546], lo cual se atribuyó a otros factores relacionados con la diabetes tipo 2, como la acumulación de productos terminales avanzados de glicación, daño microvascular y síndrome de ojo seco.

Varios estudios han demostrado las alteraciones al microbioma de la conjuntiva en la diabetes tipo 2, con un microbioma más complejo que el observado en los controles, y que puede responder de manera diferente a los antibióticos [547]. Se han aislado mayores tasas de *Staphylococcus aureus* [548] y se ha visto una abundancia de *Acinetobacter* en comparación con individuos saludables [549], lo cual se considera que está relacionado con el efecto que tiene la diabetes sobre la función inmune [550]. Adicionalmente a todos los cambios clínicos y subclínicos en individuos con diabetes tipo 2, en combinación con el inmunocompromiso, se considera que la conjuntivitis también es más común en individuos con diabetes tipo 2 [551, 552]. Se asocia la severidad de la diabetes con la prevalencia del síndrome de ojo seco [553], aunque la heterogeneidad en los criterios de diagnóstico en varios estudios publicados de más de dos millones de participantes ha dificultado el poder probar una asociación fuerte entre la diabetes y la prevalencia del síndrome de ojo seco [553]. Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen experimentar síntomas de resequecedad [111]. Sin embargo, en casos extremos, la aparente tolerancia a la resequecedad por una mala sensibilidad corneal ha resultado en queratopatía neurotrófica diabética [554]. Se ha demostrado la reducción significativa de la estabilidad lagrimal medida como tiempo de degradación lagrimal invasivo o no invasivo con un mal control glicémico [545]. Una revisión sistémica llegó a la conclusión de que una mala función y estabilidad lagrimal se asocia con la diabetes [555]. Un estudio reportó una disminución en la presencia de neuropéptidos, sustancia P y péptido relacionado con gen calcitonina, de las terminales nerviosas corneales a las lágrimas en respuesta a la inflamación neurogénica para la diabetes tipo 1, pero no para la tipo 2 [556]. Aún se debe determinar si estas diferencias fisiológicas se convierten en señales y síntomas clínicos del síndrome de ojo seco en la diabetes. Se cree que la neuropatía diabética periférica es la causa principal del daño a la glándula lagrimal resultante en una reducción de la producción de lágrima basal en la diabetes [557]. Se ha reportado que la herpes ocular y la queratitis micótica tienen una mayor prevalencia en pacientes con diabetes [558, 559]. Ya sea que tengan una relación directa, los cambios en la membrana basal de la córnea, incluyendo la acumulación de productos avanzados de glicación, en la diabetes, minimizan su capacidad de actuar como una barrera contra las infecciones y puede resultar en defectos epiteliales recurrentes [560]. Se ha reportado que la función debilitada de la barrera corneal está asociada con niveles elevados de HbA1c [561]. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes tipo 2 están en riesgo de queratitis punteada superficial, erosiones corneales superficiales, defectos epiteliales persistentes y posible daño endotelial [545, 562-565]. Un metaanálisis de 15 estudios involucrando más de 1500 ojos reportó un aumento en la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal en pacientes con diabetes [566], aunque cabe mencionar que agrupó datos tanto de pacientes con diabetes tipo 1 como con tipo 2 [566]. Se realizó la hipótesis de que análisis adicional realizado con un instrumento diferente reportó hallazgos similares [567, 568] debido a un aumento en la viscosidad corneal causado por la glicosilación de los poliglicanos y glicosaminoglicanos corneales, en personas con diabetes [569]. Se ha demostrado que el umbral de sensibilidad corneal se ve reducido en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 cuando se miden ambos por estesiometría de contacto y de no contacto [555, 570-572]. Se ha reportado una asociación fuerte entre la sensibilidad corneal, incremento de la edad y mal control glicémico [573]. Naturalmente, la sensibilidad corneal tiene una correlación bien establecida con el plexo nervioso subbasal corneal en la diabetes tipo 2 [570]. Dos revisiones sistémicas grandes de más de 3000 pacientes con diabetes (tipo 1 y tipo 2 combinados) identificaron los cambios en la fibra nerviosa corneal en comparación con los controles, incluyendo la reducción en la densidad de fibras nerviosas, longitud de fibras nerviosas, densidad de drusas corneales y longitud de espiral inferior [574, 575]. Los cambios subclínicos en el plexo nervioso corneal se asocian con la presencia de neuropatía diabética periférica [576], lo que sugiere un papel potencial para la microscopía confocal corneal en la detección temprana para el tratamiento oportuno de la neuropatía en todos los pacientes en riesgo. Todavía deben analizarse los cambios endoteliales en la diabetes tipo 2, pues algunos estudios han reportado un aumento en el polimegatismo y pleomorfismo, mientras que otros no observaron diferencias en comparación con los participantes del control [563, 577, 578].

4.2. Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular en la causa de muerte de 17.7 millones de personas a nivel mundial cada año [579] y tiene una fuerte correlación con varios aspectos de la nutrición [580]. El infarto agudo al miocardio es una consecuencia tardía de la enfermedad, mientras que la disfunción de la microcirculación del cuerpo se manifiesta temprano en la enfermedad [581]. En un estudio de cohorte basado en la población de 79866 participantes, se encontró que los trastornos cardiovasculares están asociados con el síndrome de ojo seco [111]: específicamente, aterosclerosis (razón de probabilidad: 1.79 (IC: 1.37–2.35), $p < 0.001$), trombosis (razón de probabilidad: 1.37 (IC: 1.12–1.68), $p = 0.002$), arritmia cardíaca (razón de probabilidad: 1.53 (IC: 1.42–1.65), $p < 0.001$), y aneurisma de aorta (razón de probabilidad: 1.71 (IC: 1.17–2.49) [111]. Dada su accesibilidad, la microcirculación conjuntival se ha estudiado para parámetros como el diámetro, la velocidad axial, el volumen sanguíneo y la tasa de cizallamiento en la pared [582, 583]. Se observaron alteraciones en estas variables en enfermedades cardiovasculares, en microangiopatía diabética [584] y en accidente cerebrovascular isquémico unilateral [585]. En el infarto agudo al miocardio, se encontraron velocidades axiales y tasas de cizallamiento en la pared más bajas en comparación con los controles [586]. Estos hallazgos sugieren disfunción endotelial, así como cambios ateroscleróticos, contribuyendo a la reducción de la velocidad axial en los vasos conjuntivales [586]. Una disminución en la tasa de cizallamiento en la pared puede llevar a una remodelación anormal de la pared vascular y está relacionada con la viscosidad plasmática [587].

4.3. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define como una alteración de la función renal durante un período mayor a tres meses, acompañada por una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada del riñón y proteinuria [588]. La enfermedad renal crónica se ha vinculado a múltiples etiologías relacionadas con la nutrición, incluyendo la diabetes, la hipertensión y la glomerulonefritis. La gravedad de la enfermedad se puede clasificar según la tasa de filtración glomerular estimada. Las etapas 3 a 5 describen la etapa terminal de la enfermedad conocida como insuficiencia renal crónica [589], que se trata con hemodiálisis. Los pacientes en las etapas 3 a 5 presentarán anemia, pérdida de apetito, alteración del metabolismo del calcio y fósforo, trastorno electrolítico y desequilibrio ácido-base [589]. La enfermedad renal crónica afecta entre el 30 y el 50% de las personas con diabetes [590] y puede contribuir a complicaciones neurológicas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico [591]. La presencia tanto de diabetes como de enfermedad renal crónica puede exacerbar la neuropatía periférica subsecuente [592]. En la córnea, se ha encontrado una pérdida nerviosa significativamente mayor en aquellos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica en comparación con aquellos únicamente con diabetes, siendo la reducción en los parámetros de nervios corneales asociada con el deterioro de la función renal, así como con el estado de neuropatía periférica [593]. En un estudio que exploró los parámetros del síndrome de ojo seco y el proteoma lagrimal en 20 pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica en etapas 3 a 5 sometidos a hemodiálisis y 10 controles sanos, se encontró que los pacientes con enfermedad renal crónica tenían un puntaje OSDI más alto [594]. También se observó que tenían un volumen lagrimal más bajo según el puntaje de Schirmer, un menor tiempo de degradación lagrimal y altura del lago lagrimal, así como una mayor pérdida de las glándulas de Meibomio [594]. Otros estudios respaldan estos hallazgos [595–597]. El análisis de las lágrimas indicó que las proteínas diferencialmente expresadas estaban involucradas en el metabolismo lipídico, la inflamación y las respuestas inmunitarias [594], sugiriendo que los cambios en estas vías debido a la enfermedad renal crónica pueden reflejarse en la película lagrimal, contribuyendo a las señales y síntomas del síndrome del ojo seco. Un estudio también informó una disminución en la osmolaridad lagrimal después de la hemodiálisis [598]. Se ha informado que los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis tienen un mayor grosor corneal central y una densidad endotelial reducida, especialmente en aquellos con niveles elevados de urea, en comparación con aquellos que no se someten a hemodiálisis y controles saludables [599].

Los autores plantearon la hipótesis de que estos cambios se deben a la presencia elevada de toxinas en la sangre y, por lo tanto, en el humor acuoso, teniendo un efecto de disminución en el endotelio corneal [599]. Los cambios corneales y conjuntivales en la insuficiencia renal crónica pueden deberse a calcificación metastásica e inflamación crónica, y pueden ser el resultado tanto de la enfermedad que desencadenó la insuficiencia renal crónica como de la insuficiencia renal crónica como tal [600]. Como resultado del flujo sanguíneo del limbo, se depositan sales de calcio debajo del epitelio corneal [600], dando la apariencia característica de queratopatía en banda. Se ha encontrado un nivel elevado de productos de fosfato de calcio en el suero en pacientes con queratopatía en banda [601]. El tratamiento implica manejar la enfermedad subyacente, así como eliminar cualquier depósito en pacientes sintomáticos mediante queratectomía superficial, con o sin ácido etilendiaminotetraacético (EDTA *por sus siglas en inglés*) como agente quelante [600]. Los depósitos de fosfato de calcio también pueden encontrarse en la conjuntiva en la región interpalpebral [601], así como la metaplasia escamosa evaluada con citología de impresión [602,603].

4.4. Enfermedad gastrointestinal

La nutrición y la función gastrointestinal están estrechamente relacionadas [604]. El propósito principal del tracto gastrointestinal es digerir y absorber nutrientes. Por lo tanto, las enfermedades gastrointestinales crónicas pueden resultar comúnmente en desnutrición [604]. Esta desnutrición crónica puede afectar aún más la función digestiva y de absorción [604]. En un estudio de cohorte basado en la población con 79866 participantes, muchas enfermedades gastrointestinales estaban asociadas con el ojo seco [111]: úlceras gástricas (razón de probabilidad: 1.68 (IC: 1.52–1.86) $p < 0.001$), enfermedad de Crohn (razón de probabilidad: (IC: 1.51–2.70) $p < 0.001$), colitis ulcerosa (razón de probabilidad: 1.61 (IC: 1.29–2.01) $p < 0.001$), enfermedad celíaca (razón de probabilidad: 1.66 (IC: 1.27–2.19) $p < 0.001$), intolerancia a la lactosa (razón de probabilidad: 1.84 (IC: 0.96–3.54) $p = 0.07$) y diverticulosis (razón de probabilidad: 1.71 (IC: 1.20–2.44) $p = 0.003$) [111].

4.4.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno crónico sistémico mediado por el sistema inmunológico que comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa [605]. La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, mientras que la colitis ulcerosa afecta el intestino grueso [605]. La enfermedad inflamatoria intestinal también puede manifestarse fuera del tracto gastrointestinal en un 5 al 50% de los pacientes [606], incluidos los sistemas musculoesquelético, cutáneo y ocular [605]. Aproximadamente el 2 al 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentarán manifestaciones en la superficie ocular [605], como epiescleritis, escleritis y uveítis [605], debido a la formación de complejos antígeno-anticuerpo que afectan los tejidos oculares [607]. Las manifestaciones oculares a menudo están asociadas con manifestaciones musculoesqueléticas [608]. La epiescleritis está relacionada con un brote intestinal en curso, aunque puede surgir antes o después de las manifestaciones intestinales de la enfermedad [605]. También se ha informado que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen córneas más delgadas [609] y señales y síntomas de síndrome de ojo seco [610].

4.4.2. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una reacción inmunológica no mediada por inmunoglobulina E a ciertos alimentos y, como tal, es tanto una intolerancia alimenticia como un trastorno autoinmune [611]. Su prevalencia varía del 0.15% al 2.67%, dependiendo de la ubicación del estudio y si se utilizó la prueba serológica o la biopsia para el diagnóstico [611]. Se ha definido como una intolerancia permanente al gluten, una proteína de almacenamiento presente en el trigo, la cebada, la espelta y el centeno [611]. La ingestión de gluten en individuos susceptibles provoca un estado inflamatorio crónico de la mucosa del intestino delgado proximal [611], que es donde el gluten entra primero en contacto con el sistema inmunológico mucoso. Las manifestaciones oculares de la enfermedad celíaca pueden deberse a la enfermedad primaria o de manera secundaria a la deficiencia resultante de vitaminas y minerales como la vitamina A, D y el calcio [612]. En un estudio descriptivo cruzado basado en el análisis de una base de datos hospitalaria alemana, se evaluaron un total de 272873 pacientes con condiciones oculares [607].

Se exploró la prevalencia de complicaciones oculares en un estudio que incluyó a 72 individuos con enfermedad celíaca [607]. El diagnóstico más común fue el síndrome de ojo seco (32%), y el perfil de manifestaciones oftalmológicas se consideró similar al observado en la enfermedad inflamatoria intestinal [607]. Ninguno de los pacientes con síndrome de ojo seco presentaba deficiencia de vitamina A [607], lo que sugiere que el ojo seco puede tener un origen autoinmune en lugar de ser secundario a restricciones alimenticias. En un estudio cruzado que incluyó a 36 adultos con enfermedad celíaca y 35 controles sanos emparejados por edad y sexo, los pacientes con enfermedad celíaca tenían una menor densidad de células endoteliales corneales [613], así como cambios en otros parámetros oculares, como la profundidad de la cámara anterior. En un estudio de niños pequeños con enfermedad celíaca, se informó de un puntaje Schirmer disminuido y un tiempo de degradación lagrimal menor en comparación con los controles [614], lo que sugiere una predisposición a el síndrome de ojo seco desde una edad temprana. Resultados similares de ojo seco se encontraron en cohortes de adultos [615], así como una metaplasia escamosa significativa de las células epiteliales conjuntivales y una menor densidad de células calciformes [94], respaldando la existencia de enfermedad en la superficie ocular en la enfermedad celíaca. Aunque hay informes de casos sobre el impacto de un dieta sin gluten en las complicaciones de la superficie ocular [616], no hay evidencia de niveles más altos disponibles. Como se analizó en la sección 3.1.1.4, la reducción del gluten en la dieta de individuos afectados podría disminuir la inflamación en la superficie ocular debido a una gravedad general reducida de la enfermedad [94].

4.4.3. Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable es un trastorno funcional del intestino y, por lo tanto, forma parte de un espectro de trastornos gastrointestinales crónicos caracterizados por dolor abdominal, hinchazón, distensión y anomalías en los hábitos intestinales como estreñimiento y diarrea [617]. El diagnóstico requiere que los síntomas hayan comenzado al menos seis meses antes y estén presentes durante los tres meses anteriores [617]. Un metaanálisis encontró una prevalencia del 11.2% (IC: 9.8%–12.8%) [618], dependiendo del país y los criterios de diagnóstico utilizados. La prevalencia fue mayor en mujeres (razón de probabilidad: 1.67; IC: 1.53–1.82) y menor en personas mayores de 50 años (razón de probabilidad: 0.75; IC: 0.62–0.92) [618]. No se comprende bien la fisiopatología del síndrome del intestino irritable, aunque se cree que se debe a la inflamación, con un aumento en el número de células inflamatorias en la mucosa colónica de pacientes con la condición [619]. El tratamiento se basa en el tipo y la gravedad de los síntomas e incluye modificaciones en el estilo de vida, como ejercicio, reducción del estrés y atención al sueño alterado [617]. En cuanto al manejo alimenticio, la fibra dietética es clave, y en algunos casos, la restricción alimenticia del gluten [617]. La restricción alimenticia podría desempeñar un papel en mejorar los síntomas del síndrome del intestino irritable [620]. En un estudio de asociación cruzado basado en la población de 3824 mujeres del cohorte de TwinsUK, con edades entre 20 y 87 años, el síndrome del intestino irritable tuvo uno de los tamaños de efecto más altos para el síndrome de ojo seco ($p < 0.005$), con una prevalencia del 20% y una razón de probabilidad de 2.24 (IC: 1.76–2.85) [461]. Esta fuerte asociación también se informó de manera similar en un estudio de cohorte basado en la población de 79866 participantes [111]. En dos estudios cruzados en los Países Bajos que incluyeron a 648 pacientes con síndrome de ojo seco, el síndrome del intestino irritable se asoció con relativamente pocas señales, pero con una sintomatología severa en el síndrome del ojo seco [621,622]. Se ha vinculado la presencia de manifestaciones oculares con la patogénesis inflamatoria subyacente. En un estudio de casos y controles que incluyó a 95 pacientes con síndrome del intestino irritable y 276 controles sanos, los primeros presentaban más síntomas de síndrome de ojo seco y eran más propensos a tener un tiempo de degradación lagrimal reducido y un menor puntaje de Schirmer [623]. Estos hallazgos han sido corroborados por otros estudios de cohortes [624–626] y estudios epidemiológicos [111], aunque otros estudios no han encontrado una asociación [508]. Un estudio gemelo a gran escala encontró una mayor correlación dentro de los pares de gemelos monocigóticos que dentro de los pares de gemelos dicigóticos, así como mayores correlaciones cruzadas entre los gemelos para diferentes rasgos, lo que sugiere la presencia de factores genéticos compartidos entre el síndrome del intestino irritable, el síndrome de ojo seco y otros síndromes de dolor crónico [627].

4.5. Cáncer

Muchos tipos de cáncer, como el cáncer de esófago, estómago, colorrectal (o intestinal) e hígado, tienen una estrecha asociación con la nutrición y el sistema gastrointestinal [628,629]. El cáncer tiene múltiples efectos en el cuerpo más allá del sitio local del tumor, como pérdida de peso, disminución de la resistencia a las infecciones, compresión física sobre los vasos sanguíneos y nervios cercanos, y metástasis. La superficie ocular, al tener un rico suministro nervioso, vascularización en la coroides y compuesta por numerosos tipos de células diferentes, teóricamente es vulnerable a todos estos efectos. Existen evidencias de metástasis e infecciones relacionadas con los cánceres mencionados anteriormente que afectan la superficie ocular. Aunque la metástasis del cáncer al ojo es poco común, y aún más para los cánceres gastrointestinales [630], hay varios informes de metástasis que afectan la superficie ocular. Se ha informado de metástasis de tumores en los párpados secundarios a cáncer de esófago [631] y recto [632], presentándose como una masa grande en el párpado superior, en un caso siendo diagnosticada erróneamente como un chalazión [631]. Se han reportado metástasis en el iris secundarias a cáncer de esófago [633,634], presentándose como una masa visible en el iris y, en algunos casos, también con hifema, incomodidad, hiperemia conjuntival y células en la cámara anterior. Se ha informado de metástasis en la esclerótica secundaria a cáncer de esófago [635], presentándose como hinchazón ocular, hiperemia conjuntival y exceso lagrimal. Aunque no forman parte de la superficie ocular, las metástasis orbitales reportadas de cánceres de colon [636–640], recto [641,642], esófago [643] e hígado [644] se han presentado con síntomas en la superficie ocular, incluyendo exoftalmos, ptosis, edema de párpados, hiperemia conjuntival, dolor ocular y una pupila fija, así como una conjuntiva amarilla con ictericia en el caso de metástasis de cáncer de hígado. Desde hace tiempo se ha reconocido una conjuntiva con ictericia como un signo de diversas enfermedades hepáticas, incluyendo el cáncer [645]. Además de la metástasis, la infección también es un riesgo para las personas con cáncer. Se han informado infecciones oculares raras, como panofalmitis (debida a *Clostridium Septicum*) y endoftalmitis (debida a *Candida albicans*) en personas con cáncer de colon [646] y esófago [647], respectivamente, sin tratamiento con quimioterapia. En estudios que investigan el ojo como biomarcador para condiciones sistémicas también se han revelado efectos más sutiles y subclínicos de los cánceres gastrointestinales en la superficie ocular. Se encontró que la longitud y densidad de las fibras nerviosas corneales y la densidad de ramificación se reducían en personas con cáncer gastrointestinal superior antes de iniciar la quimioterapia en comparación con controles emparejados por edad [648]. Se pensó que esto era un reflejo de la neuropatía periférica sistémica asociada con el cáncer, pero no hubo una reducción correspondiente en la sensibilidad corneal [648]. También se ha informado que las personas con cáncer de colon tienen tasas más altas de la proteína lacriglobina, una proteína pequeña de función desconocida [649]. Estas señales subclínicas, aunque son de interés para los investigadores, no tienen una relevancia clínica inmediata. Tanto las metástasis como las infecciones descritas aquí son de importancia clínica, pero son raras, como se refleja en la escasa evidencia disponible, que se presenta en forma de informes de casos. La mayoría de los posibles impactos del cáncer en la superficie ocular probablemente sean eclipsados por los efectos secundarios de la quimioterapia. Sin embargo, en algunos de los casos descritos aquí, los signos de la superficie ocular y los anexos fueron la queja presentada, lo que llevó a la investigación y el descubrimiento del cáncer gastrointestinal primario. Por lo tanto, los profesionales de la salud visual deben ser conscientes de esto como una posibilidad.

Las modificaciones epigenéticas son modificaciones en el ADN reversibles pero estables, que pueden heredarse a través de generaciones y que se influyen mutuamente, pudiendo ser afectadas por el entorno, el comportamiento, el envejecimiento, la inflamación, medicamentos, estrés oxidativo, cambios de estación, ritmo circadiano y nutrición, entre otros factores de estrés [650]. La nutrición influye en las modificaciones epigenéticas en una jerarquía de niveles: desde actuar como fuente de metabolitos y coenzimas, vitaminas y cationes y donantes de metilo necesarios para la metilación del ADN y las histonas; hasta proporcionar componentes alimentarios bioactivos que conducen directamente a la metilación del ADN y la modificación de las histonas; hasta afectar el metabolismo sistémico que modifica los entornos celulares locales y, por lo tanto, el patrón epigenético [651].

La homocisteína es crucial para regular mecanismos epigenéticos importantes, y, por lo tanto, un metabolismo alterado de la homocisteína puede llevar a un aumento de radicales libres, estrés oxidativo e inflamación sistémica [652]. La metionina y la colina en la alimentación influyen en los niveles plasmáticos de homocisteína, mientras que el estado vitamínico (folato, vitaminas B₂, B₆, B₉, B₁₂) afecta la relación entre la metionina y la homocisteinemia [652]. La evidencia acumulada indica que la etiología de los trastornos inflamatorios de la superficie ocular radica, en parte, en modificaciones epigenéticas perjudiciales [650]. Integrar la inflamación, la inmunidad, la epigenética y la nutrición puede proporcionar una comprensión más profunda del desarrollo y tratamiento de los trastornos de la superficie ocular. La evidencia reciente sugiere que los mecanismos epigenéticos son importantes en la fisiopatología de las enfermedades de la superficie ocular [653]. Hay pruebas que sugieren que la modificación epigenética desempeña un papel clave en el desarrollo del pterigión [653–655], pero dado que los factores ambientales (irradiación ultravioleta) parecen desempeñar un papel dominante en lugar de la nutrición, esto queda fuera del objetivo de esta sección. El papel de la epigenética en la queratitis no está bien explorado. Sin embargo, se sabe que la respuesta inmune innata juega un papel fundamental en la inflamación de la superficie ocular, con receptores tipo Toll que influyen en la respuesta innata mediante la disminución de la desacetilación de las histonas, lo que lleva a un aumento en la producción de interleucinas inflamatorias y factor de necrosis tumoral que están implicados en el desarrollo de la queratitis microbiana [653]. La contribución de la nutrición y la modificación epigenética a la queratitis se puede inferir a partir de estudios que sugieren que la queratitis microbiana asociada a la diabetes tipo 2 está impulsada, en parte, por modificaciones epigenéticas (directa o indirectamente como resultado de una enfermedad impulsada nutricionalmente) [656]. Además de la vitamina B₁ oral y la cobalamina (B₁₂ endógena) que alivian los síntomas del ojo seco [657] y el hecho de que la cobalamina sirve como cofactor en la conversión de homocisteína a metionina (y, por lo tanto, está implicada epigenéticamente [657] en la regulación de la metilación del ADN [652]), hay muy pocas pruebas en este momento acerca de la participación epigenética en el síndrome de ojo seco.

6. Revisión sistemática y metaanálisis: los efectos de diferentes formas de restricción alimenticia intencional sobre la superficie ocular

6.1. Introducción

La restricción alimenticia intencional puede ocurrir durante el ayuno religioso, en diferentes formas de dietas, después de procedimientos quirúrgicos y en ciertas condiciones médicas [504, 613, 658, 659]. A pesar del creciente interés general en las dietas con restricción alimenticia [660], aún no están claros sus efectos en la salud de la superficie ocular. El objetivo de esta revisión sistemática fue investigar la seguridad e impacto de diferentes formas de restricciones alimenticias intencionales en la superficie ocular.

6.2. Métodos

Esta revisión fue registrada prospectivamente en PROSPERO (CRD4202297045) y se reportó de conformidad con la declaración de elementos preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA *por sus siglas en inglés*) [661].

6.2.1. Método de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de PubMed y Ovid Embase desde el inicio hasta el 9 de diciembre de 2021. Las estrategias de búsqueda completas se proporcionan en el Complemento I. Además, se examinaron las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar posibles estudios que no fueron registrados en las búsquedas iniciales.

6.2.2. Criterios de elegibilidad

Los diseños de estudio elegibles para su inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos pseudoaleatorizados, estudios de intervención no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios cruzados, estudios de casos y controles, y estudios de intervención pre-post. Los estudios incluidos evaluaron la eficacia y seguridad de cualquier forma de restricción alimenticia intencional en un parámetro (síntoma o señal) relevante para la salud de la superficie ocular, en comparación con la ausencia de restricción alimenticia intencional, incluyendo una condición estándar (por ejemplo, dieta normal) o control (por ejemplo, cirugía simulada o dieta placebo). Solo se incluyeron estudios completos publicados en inglés; los resúmenes de conferencias y los estudios en animales no eran elegibles. Los tipos de “restricción alimenticia intencional” elegibles para su inclusión incluyeron restricción calórica total, dieta baja en grasas, dieta baja en sodio, dieta sin gluten, dieta sin lactosa, dieta baja en proteínas, dieta baja en vitaminas, dieta baja en carbohidratos, dieta paleolítica, dieta antiinflamatoria, dieta religiosa con restricción de carne (por ejemplo, kosher y halal), ayuno intermitente, dietas de moda, dieta cetogénica, dietas vegetarianas y veganas, dietas de eliminación de alimentos, ayuno religioso, restricción intermitente de alimentos, intervenciones quirúrgicas (por ejemplo, cirugía bariátrica) y condiciones médicas (por ejemplo, bulimia y anorexia). Se excluyeron las dietas definidas por patrones generales de alimentación basados en la ubicación geográfica (por ejemplo, dieta mediterránea, dieta asiática).

6.2.3. Selección de estudio

Las citas obtenidas de las bases de datos electrónicas se recopilaron en una biblioteca de EndNote. Después de eliminar duplicados, la biblioteca se importó a Covidence [662]. Dos revisores (dos de SS, BC, MW, LD y MM) realizaron de manera independiente la revisión de títulos y resúmenes; los estudios considerados “elegibles” o “potencialmente elegibles” pasaron a la revisión del texto completo. Dos autores de la revisión (dos de SS, BC, MW y LD) revisaron de manera independiente los textos completos y decidieron si “incluir” o “excluir” los estudios, basándose en los criterios de elegibilidad predefinidos. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión (SS y LD).

6.2.4. Extracción y manejo de datos

Dos revisores (SS y uno de BC, MW o LD) extrajeron de manera independiente los datos clave predefinidos del estudio (Complemento I) de los estudios elegibles; las discrepancias se resolvieron mediante discusión (SS y LD). Los datos extraídos se exportaron al software Cochrane Review Manager (RevMan Versión 5.4) [663].

6.2.5. Valoración del riesgo de sesgo

Para tener en cuenta la inclusión de diferentes diseños de estudio, se utilizaron diversas herramientas de evaluación de calidad. Dos autores de la revisión (SS y uno de BC, MW o LD) realizaron de manera independiente las evaluaciones; las discrepancias se resolvieron mediante discusión. Las herramientas de riesgo de sesgo utilizadas fueron: la herramienta ROBINS-I para estudios de intervención no aleatorizados [664], la escala de Newcastle Ottawa para estudios de cohorte y casos y controles [665], la herramienta del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI *por sus siglas en inglés*) para estudios cruzados y estudios pre-post sin grupo de control [666].

6.2.6. Resultados primarios y secundarios

El resultado principal fue el cambio desde el valor de referencia del puntaje de los síntomas de ojo seco, medido mediante un cuestionario o escala análoga visual. Los resultados secundarios fueron el cambio desde el valor de referencia del tiempo de degradación del lágrima (segundos), la osmolaridad lagrimal (mOsm/l), el grado de atrofia de las glándulas de Meibomio (%), el grado de blefaritis anterior, los puntajes de tinción corneal, el puntaje de Schirmer (mm), el grado de hiperemia conjuntival, la calidad de vida y la incidencia de eventos oculares adversos. Se consideraron todos los resultados para los siguientes períodos de seguimiento: (i) a corto plazo: se midieron los resultados del estudio a los 7–28 días, inclusive, de las restricciones alimenticias intencionales; y (ii) a largo plazo: se midieron los resultados del estudio a más de 28 días después de las restricciones alimenticias intencionales.

6.2.7. Síntesis y análisis de los datos

Los datos de los resultados primarios y secundarios se extrajeron como el cambio promedio del valor de referencia y la desviación estándar (SD *por sus siglas en inglés*) del cambio en los grupos de intervención y control.

Cuando los datos de cambio del valor de referencia no estaban disponibles, se extrajeron datos de criterios de valoración del estudio. Se realizaron metaanálisis utilizando el software Cochrane Review Manager [663] para cada categoría de intervención donde los datos estaban disponibles, cuando al menos dos estudios reportaron datos en un formato consistente y se consideró clínicamente apropiado un análisis agrupado (por ejemplo, para estudios en los que la intervención y la población clínica eran similares). Para estudios pre-post, se realizó un metaanálisis utilizando el método genérico de estimación de efectos de variación inversa [667]. Se valoró la heterogeneidad clínica y metodológica mediante la evaluación del diseño del estudio, las características de los participantes y el tipo de intervención. La heterogeneidad estadística se cuantificó utilizando la estadística Chi cuadrada (I^2), que cuantifica el porcentaje de variabilidad en todos los estudios. Una estadística $I^2 > 60\%$ y un valor de p de la prueba de Chi cuadrada < 0.10 definieron una heterogeneidad significativa [668]. Si solo había un estudio o no era apropiada la combinación de datos (es decir, en presencia de heterogeneidad significativa), se proporcionaba un resumen narrativo de los principales hallazgos.

Se evaluó la certeza de la evidencia tanto para los resultados primarios como secundarios utilizando el enfoque Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) y se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. Las razones para reducir las estimaciones de certeza se reportan en el “Resumen de hallazgos” (cuadro 5).

6.3. Resultados

6.3.1. Características de los estudios incluidos

Las búsquedas en la base de datos electrónica arrojaron 7250 citas (Ilustración 1). Después de eliminar duplicados ($n = 1357$), se realizó una revisión de títulos y resúmenes en 5893 citas. De estas, 75 citas fueron sometidas a una revisión de texto completo, y 25 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad predefinidos y fueron incluidos. Se proporciona una lista de estudios excluidos en la etapa de revisión de texto completo y la razón principal de exclusión en el Complemento I. Los 25 estudios [295, 335–339, 503, 504, 613, 659, 669–683] eran artículos de texto completo publicados entre 1951 y 2021; sus características clave se resumen en el cuadro 6. Los estudios se llevaron a cabo en seis países: Reino Unido ($n = 3$) [503, 669, 670], Turquía ($n = 3$) [613, 673, 681], EE. UU. ($n = 2$) [659, 675], Emiratos Árabes Unidos ($n = 1$) [339], Brasil ($n = 1$) [504], e Irán ($n = 1$) [337]. Catorce estudios no reportaron la ubicación de su estudio [295, 335, 336, 338, 671, 672, 674, 676–680, 682, 683]. Los diseños de estudio fueron de intervención pre-post ($n = 14$) [335–339, 503, 669, 670, 672, 676–678, 681, 683], cruzados ($n = 8$) [295, 613, 659, 671, 673, 674, 679, 680], intervencional no aleatorizado ($n = 1$) [675] y retrospectivos ($n = 1$) [504] o prospectivos ($n = 1$) [682]. Los tipos de exposiciones evaluadas fueron el ayuno religioso ($n = 14$) [335–339, 672, 673, 676–679, 681–683], cirugía bariátrica ($n = 4$) [503, 504, 669, 670], ayuno a corto plazo (12 horas, $n = 1$) [680], dieta de depleción de riboflavina ($n = 1$) [675], anorexia nerviosa ($n = 4$) [295, 659, 671, 674] y enfermedad celíaca ($n = 1$) [613]. En total, se inscribieron 1181 participantes en los 25 estudios, con tamaños de muestra de estudio individuales que iban desde 14 hasta 134 participantes. Veintitrés estudios [295, 336–339, 504, 613, 659, 669–678, 680–683] informaron la distribución por género de los participantes reclutados o que completaron el estudio; mujeres ($n = 533$), hombres ($n = 437$). La unidad de análisis fue un solo ojo en siete estudios [336–338, 676, 679, 681, 683], ambos ojos en siete estudios [504, 613, 672, 673, 677, 678, 682], por cada participante en dos estudios [671, 674] e incierto en nueve estudios [295, 335, 339, 503, 659, 669, 670, 675, 680].

6.3.2. Valoración de riesgo de sesgo

El complemento I proporciona detalles y justificación para las valoraciones de riesgo de sesgo. Se consideró que los 14 estudios de intervención pre-post tenían baja calidad ($n = 13$) [335–339, 503, 670, 672, 676–678, 681, 683] o calidad aceptable ($n = 1$) [669] debido a que los estudios no reportaron los criterios de elegibilidad del estudio, cálculos del tamaño de la muestra e información relacionada con el enmascaramiento de los evaluadores de resultados. Los ocho estudios cruzados [295, 613, 659, 671, 673, 674, 679, 680] se consideraron de baja calidad debido a la falta de definición clara de la población de estudio, la ausencia de reporte sobre cálculos del tamaño de la muestra e información insuficiente sobre si los evaluadores de resultados estaban enmascarados.

Cuadro 5
Resumen de hallazgos, incluyendo valoraciones GRADE para la certeza del conjunto de evidencia, para ayuno religioso, cirugía bariátrica y anorexia nerviosa

Intervención / exposición vs comparador	Medida del resultado	Núm. de participantes (núm. de estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Muy bajo	Estimado (IC)
					Con intervención / exposición
Pre contra post ayuno por el Ramadan	Puntaje de síntoma de ojo seco, medido utilizando un cuestionario o escala de clasificación	79 (2)	⊕⊖⊖⊖ ^a	Muy bajo	El estudio #1 [336] reportó puntajes de síntomas significativamente más altos con el ayuno de Ramadan en comparación con el no ayuno: 5.60 unidades más altas (1.84 inferior a 9.36 superior). El estudio #2 [339] no reportó una diferencia significativa en los puntajes de síntomas medidos con el ayuno de Ramadan en comparación con el no ayuno: MD: 4.50 inferior (13.07 inferior a 4.07 superior). Ambos estudios [336, 339] midieron los síntomas de ojo seco utilizando el cuestionario OSDI.
	Tiempo(s) de degradación lagrimal, medido(s) utilizando un método no invasivo o de fluoresceína sódica	205 (4)	⊕⊖⊖⊖ ^b	Muy bajo	El estudio #1 [339] reportó un tiempo de ruptura de la película lagrimal significativamente menor con el ayuno de Ramadan en comparación con el no ayuno: MD: -1.7 segundos (2.93 inferior a 0.47 superior). El estudio #2 [337] no reportó una diferencia significativa entre el ayuno de Ramadan y el no ayuno: MD: 1.46 más (0.34 inferior a 3.26 superior). El estudio #3 [336] no reportó una diferencia significativa entre el ayuno de Ramadan y el no ayuno: MD: 0.80 inferior (1.66 inferior a 0.06 superior). El estudio #4 [338] no reportó una diferencia significativa entre la mañana y la tarde durante el ayuno de Ramadan: MD: 3.55 superior (1.64 inferior a 8.74 superior). Tres estudios [336, 338, 339] utilizaron el método de fluoresceína sódica y un estudio [33] utilizó un método no invasivo.
	Volumen lagrimal / flujo (mm/5min), medido utilizando el puntaje de Schirmer	142 (4)	⊕⊖⊖⊖ ^c	Muy bajo	El estudio #1 [336] reportó un puntaje de Schirmer significativamente menor con el ayuno de Ramadan en comparación con el no ayuno: MD: 4.20 mm/5 min menor (6.43 mm inferior a 1.97 mm superior). El estudio #2 [676] no reportó una diferencia significativa entre el ayuno de Ramadan y el no ayuno: MD: 0.26 mm/5 min inferior (2.16 mm inferior a 1.64 mm superior). El estudio #3 [339] no reportó una diferencia significativa entre el ayuno de Ramadan y el no ayuno: MD: 0.90 mm/5 min inferior (2.88 mm inferior a 1.08 mm superior). El estudio #4 [338] no reportó una diferencia significativa entre la mañana y la tarde durante el ayuno de Ramadan: MD: 0.20 mm/5 min inferior (3.34 mm inferior a 2.94 mm superior). Técnicas de medición involucradas: dos estudios con anestesia [338, 339], un estudio sin anestesia [336], y otro estudio que utilizó tanto con/anestesia como sin/anestesia [676].
	Puntaje de tinción corneal, medido utilizando una escala de clasificación	50 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^d	Muy bajo	Un estudio [339] reportó que no hubo una diferencia significativa entre el ayuno de Ramadan y el no ayuno: MD: 0.00 unidades (0.39 unidades inferior a 0.39 superior). Este estudio utilizó la escala de gradación de Oxford para cuantificar la tinción corneal.
	Osmolaridad lagrimal (mOsm/l)	29 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^e	Muy bajo	Un estudio [336] encontró una osmolaridad lagrimal significativamente mayor durante el ayuno de Ramadan en comparación con un período sin ayuno: 7.70 mOsm/L superior (1.58 mOsm/L inferior a 13.82 mOsm/L superior). En este estudio, la osmolaridad lagrimal se midió utilizando el sistema TearLab OcuSense.
	Preoperatorio contra post cirugía bariátrica	Puntaje de síntoma de ojo seco, medido utilizando un cuestionario o escala de clasificación	57 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^f	Muy bajo
Tiempo(s) de degradación lagrimal, medido(s) utilizando el método de fluoresceína sódica		57 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^f	Muy bajo	Un estudio [504] no encontró una diferencia significativa entre los grupos preoperatorios y los grupos con más de 12 meses después de la cirugía: MD: 0.20 segundos inferior (2.88 inferior a 2.48 superior).
Volumen lagrimal / flujo (mm/5min), medido utilizando el puntaje de Schirmer		57 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^f	Muy bajo	Un estudio [504] no encontró una diferencia significativa entre los grupos preoperatorios y los grupos con más de 12 meses después de la cirugía: MD: 2.40 mm/5 min (4.41 mm inferior a 9.21 mm superior).
Anorexia nerviosa contra controles saludables	Volumen lagrimal / flujo (mm/5min), medido utilizando el puntaje de Schirmer	14 (1)	⊕⊖⊖⊖ ^g	Muy bajo	Un estudio [659] encontró un puntaje significativamente menor en el grupo de anorexia nerviosa en comparación con los controles: MD: 11.10 mm/5 min más bajo (16.76 mm inferior a 5.44 mm superior). En este estudio, se midió el puntaje de Schirmer con anestesia.

Abreviaciones: CI, intervalo de confianza; MD, diferencia media; mm, milímetro; min, minutos; OSDI, índice de enfermedad de superficie ocular. *Solamente se enlistan resultados medidos evaluados por al menos un estudio.

^a Se degradó dos niveles debido al riesgo de sesgo, ya que los cuatro estudios fueron considerados de baja calidad (consultar el Complemento I para más detalles) [336, 339].

^b Se degradó tres niveles debido al riesgo de sesgo, ya que los cuatro estudios fueron considerados de baja calidad (consultar el Complemento I para más detalles) [336-339, 676].

^c Se degradó tres niveles debido al riesgo de sesgo, ya que los cuatro estudios fueron considerados de baja calidad (consultar el Complemento I para más detalles) [336, 338, 339, 676].

^d Se degradó tres niveles debido a la imprecisión, ya que los datos de resultado provienen de un solo estudio [339] con un tamaño de muestra pequeño.

^e Se degradó tres niveles debido a la imprecisión, ya que los datos de resultado provienen de un solo estudio [336] con un tamaño de muestra pequeño.

^f Se degradó tres niveles debido a la imprecisión, ya que los datos de resultado provienen de un solo estudio [504] con un tamaño de muestra pequeño.

^g Se degradó tres niveles debido a la imprecisión, ya que los datos de resultado provienen de la referencia [659] con un tamaño de muestra pequeño.

Se consideró que los dos estudios de cohorte [504, 682] tenían una calidad insatisfactoria debido a la ausencia de cualquier información relacionada con la derivación del cohorte del estudio, la determinación de la exposición y el ajuste de las variables. El estudio experimental no aleatorizado [675] se consideró que tenía un serio riesgo de sesgo debido a las variables y posibles sesgos en la selección de los resultados reportados.

6.3.3. Efectos de intervenciones

6.3.3.1. Ayuno religioso. Catorce estudios investigaron el ayuno religioso utilizando diseños de estudio pre-post [335–339, 672, 676–678, 681, 683], cruzado [673, 679] o de cohorte [682]. Todos los estudios evaluaron el ayuno de Ramadán, que implica abstenerse de alimentos, agua y tabaco desde el amanecer hasta el atardecer durante un período de 29 o 30 días [336, 683]. Se ha encontrado que la ausencia de ingesta de líquidos durante el día provoca cambios en los fluidos corporales y la hemodinámica [338]. Como resultado de esta deshidratación, se ha teorizado que altera la dinámica de la película lagrimal y provoca síntomas oculares [336]. El grupo de control para los estudios cruzado y de cohorte estaba compuesto por individuos no ayunados. En total, estos estudios incluyeron a 725 participantes; los tamaños de muestra variaron de 15 a 134 participantes [335–339, 672, 676–678, 681, 683]. De los 14 estudios incluidos, nueve [335, 672, 673, 677–679, 681–683] no midieron ninguno de los resultados primarios o secundarios esperados.

6.3.3.1.1. Resultado primario. Dos estudios midieron los puntajes de síntomas de ojo seco utilizando el cuestionario OSDI (Ilustración 2) [336, 339]. La combinación de datos de estos estudios pre-post no se consideró apropiada debido a una alta heterogeneidad estadística ($I^2 = 78\%$, $p = 0.03$), en presencia de efectos de estudio divergentes y diferencias en la distribución por sexo de los participantes incluidos. Los estudios diferían en su diseño, con un estudio [339] recopilando datos una semana antes del inicio del ayuno de Ramadán y después en la tercera o cuarta semana de ayuno entre las 12 y las 5 p. m. El otro diseño del estudio implicó recopilar datos dos semanas antes del inicio del ayuno de Ramadán y después en la primera semana de ayuno, con todas las mediciones realizadas entre las 4 y las 5 p. m. [336]. Un estudio [339] reportó que no hubo una diferencia significativa en los síntomas de sequedad entre el ayuno de Ramadán y el período sin ayuno (Ilustración 2), mientras que otro estudio [336] reportó puntajes de síntomas menores durante el período sin ayuno en comparación con el ayuno de Ramadán (29 participantes; diferencia media: 5.60 unidades; IC: 1.84 a 9.36; $p = 0.004$). La certeza GRADE de la evidencia para este resultado se consideró muy baja (cuadro 5).

6.3.3.1.2. Resultados secundarios. Cuatro estudios evaluaron el tiempo de degradación de la película lagrimal (Ilustración 3) utilizando fluoresceína [336, 338, 339] y métodos no invasivos (sin fluoresceína) [337]. La combinación de datos de estos cuatro estudios [336–339] se consideró inapropiada debido a una alta heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 72\%$, $p = 0.01$). Esto podría ser resultado de diferencias en la distribución por sexo en los estudios incluidos o variaciones en las técnicas de medición del resultado (fluoresceína contra no invasiva). También hubo variaciones en los períodos de seguimiento durante el ayuno de Ramadán entre los estudios; primera semana de Ramadán [336], tercera o cuarta semana de Ramadán [339] y última semana de Ramadán [337]. Además, un estudio [338] recopiló datos a lo largo del día, al principio (8 am y 8:30 am) y al final del ayuno de Ramadán (4:30 pm y 5 pm). Un estudio [339] reportó menores tiempos de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína después de 3-4 semanas de ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno (40 participantes; diferencia media: -1.70 segundos; IC: -2.93 a -0.47; $p = 0.007$). Otro estudio [336] no reportó una diferencia significativa en el tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína después de una semana de ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno (Ilustración 3). Otro estudio [337] informó que no hubo diferencia en el tiempo de degradación lagrimal no invasivo durante la última semana de ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno (Ilustración 3). Además, un estudio [338] no reportó ninguna diferencia en el tiempo de ruptura de la película lagrimal medido al principio (8:00 am - 8:30 am) y al final del ayuno de Ramadán (4:30 pm - 5:00 pm) a lo largo del día (Ilustración 3).

Cuatro estudios evaluaron los puntajes de la prueba de Schirmer (Ilustración 4) [336, 338, 339, 676], medidos con anestesia [338, 339], sin anestesia [336], o utilizando ambas técnicas [676]. La combinación de datos de estos cuatro estudios [336, 338, 339, 676] no se consideró apropiada debido a una alta heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 64\%$; $p = 0.04$). Esto podría deberse a diferencias en la distribución por sexo en los estudios incluidos, diferencias en las técnicas de medición del resultado (con o sin anestesia) y variación en el momento de seguimiento informado durante las medidas de ayuno de Ramadán en los estudios incluidos. Un estudio [336] reportó puntajes más bajos en la prueba de Schirmer medido sin anestesia después de una semana de ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno (29 participantes; diferencia media: -4.20; IC: -6.43 a -1.97; $p = 0.0002$). Otro estudio no reportó diferencia en la prueba de Schirmer medida con/sin anestesia durante el ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno, pero no estaba claro en qué momento ocurrió el seguimiento [676] (Ilustración 4). Otro estudio [339] reportó que no hubo diferencia en la prueba de Schirmer medida con anestesia después de 3-4 semanas de ayuno de Ramadán en comparación con el no ayuno (Ilustración 4). De manera similar, un estudio [338] reportó que no hubo diferencia significativa en la prueba de Schirmer medida con anestesia al principio y al final del ayuno (Ilustración 4). Con base en los datos de un estudio [336], la osmolaridad lagrimal fue mayor durante el ayuno de Ramadán en comparación con un período sin ayuno (29 participantes; diferencia media: 7.70 mOsm/L; IC: 1.58 a 13.82; $p = 0.01$). Un estudio separado [339] no reportó diferencia (40 participantes; diferencia media: 0.00 unidades; IC: -0.39 a 0.39; $p = 1.00$) en los puntajes de tinción corneal, medidos utilizando la escala de Oxford, entre los períodos de ayuno de Ramadán y no ayuno. La certeza GRADE de la evidencia para cada uno de estos resultados (tiempo de ruptura de la película lagrimal, prueba de Schirmer, osmolaridad lagrimal y puntaje de tinción corneal) se consideró muy baja (Cuadro 5).

1. Cirugía bariátrica

Cuatro estudios investigaron la cirugía bariátrica utilizando diseños de estudio pre-post [503, 669, 670] o de cohorte retrospectiva [504]. En conjunto, reclutaron a 161 participantes; los tamaños de muestra individuales variaron de 20 a 89 participantes [503, 504]. Los estudios de intervención pre-post evaluaron las medidas de resultado al valor de referencia y 12 meses después de la cirugía bariátrica. El estudio de cohorte retrospectiva comparó grupos preoperatorios con grupos post-cirugía bariátrica que consistían en entre 1 y 12 meses después de la cirugía y más de 12 meses. De los cuatro estudios incluidos, tres [503, 669, 670] no midieron ninguno de los resultados primarios o secundarios. Resultado Primario

Un estudio [504] proporcionó evidencia de certeza muy baja (Cuadro 5) para la falta de diferencia significativa en los puntajes de OSDI entre el grupo preoperatorio y otro grupo que tenía al menos 12 meses después de la cirugía bariátrica (57 participantes; diferencia media: 8.30 unidades; IC: -4.79 a 21.39; $p = 0.21$). Resultados Secundarios

No hubo diferencia en el tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína en un estudio medido en grupos preoperatorios separados y más de 12 meses después de la cirugía bariátrica (57 participantes; diferencia media: -0.20; IC: -2.88 a 2.48; $p = 0.88$) [504]. Este estudio también informó que no hubo diferencia en los puntajes de la prueba de Schirmer medido sin anestesia (57 participantes; diferencia media: 2.40 mm/5 min; IC: -4.41 a 9.21; $p = 0.49$) entre los grupos de estudio. La certeza de la evidencia para ambos resultados se consideró muy baja (Cuadro 5).

2. Anorexia nerviosa

Cuatro estudios evaluaron a participantes con anorexia nerviosa en comparación con controles saludables utilizando un diseño cruzado [295, 659, 671, 674]. En conjunto, estos estudios incluyeron a 152 participantes; los tamaños de muestra variaron de 14 a 76 participantes. Solo uno [3] de los cuatro estudios reportó datos sobre los puntajes de la prueba de Schirmer. Ninguno de los estudios reportó datos sobre los resultados primarios u otros resultados secundarios.

Un estudio [659] proporcionó evidencia de certeza muy baja (Cuadro 5) para puntajes menores en la prueba de Schirmer medido con anestesia en un grupo de anorexia nerviosa en comparación con controles saludables (14 participantes; diferencia media: -11.10 mm/5 min; IC: -16.76 a -5.44; $p < 0.001$).

3. Ayuno a corto plazo (12 horas)

Un estudio [680] investigó el efecto de un período de ayuno de 12 horas en comparación con un grupo que no ayunó utilizando un diseño cruzado. En total, se evaluaron 33 participantes, pero el estudio no midió ninguno de los resultados primarios o secundarios.

4. Enfermedad celiaca

Se compararon participantes con enfermedad celiaca con controles saludables utilizando un diseño de estudio cruzado [613]. Este estudio incluyó a 71 participantes, pero no midió ninguno de los resultados primarios o secundarios preespecificados.

5. Dieta de depleción de riboflavina

Una investigación sobre el efecto de una dieta de depleción de riboflavina en comparación con una dieta normal no restringida en 39 participantes, utilizando un diseño de ensayo controlado no aleatorizado, tampoco midió ninguno de los resultados primarios o secundarios preespecificados [22].

6.4. Discusión

Esta es la primera revisión sistemática que investiga los efectos de la restricción alimenticia intencional en la salud de la superficie ocular. De los 25 estudios incluidos, la mayoría investigó el ayuno de Ramadán (56%), seguido de cirugía bariátrica (16%), anorexia nerviosa (16%) u otras intervenciones o condiciones (12%), que incluyeron ayuno de 12 horas, enfermedad celiaca y dieta de depleción de riboflavina. Según las evaluaciones del riesgo de sesgo, ninguno de los estudios se consideró de alta calidad (es decir, con un riesgo mínimo de sesgo). Todos los estudios se evaluaron como de calidad buena, mala o insatisfactoria, o con un riesgo grave de sesgo, según lo determinado por la herramienta apropiada de riesgo de sesgo para el diseño del estudio. Los motivos comunes para reducir la calidad de las evaluaciones fueron la falta de enmascaramiento del investigador o evaluador del resultado y la falta de informe de los cálculos del tamaño de la muestra. La certeza GRADE de la evidencia para los resultados primarios y secundarios preespecificados, en todas las intervenciones, se consideró muy baja. Esta revisión no identificó ningún estudio relevante que usara un diseño de ensayo controlado aleatorizado; la mayoría de los estudios fueron de un diseño de intervención pre-post (56%).

El Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia propone en su jerarquía de evidencia que los estudios con diseños pre-post contribuyen a un nivel relativamente bajo de evidencia empírica para preguntas de intervención (nivel IV) [684]. Esto reconoce las limitaciones inherentes y el riesgo de sesgo en estos diseños, que incluyen la falta de aleatorización, el potencial de regresión a la media y una baja validez interna. Estas limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de estudios individuales en esta revisión. Para ampliar la base de evidencia actual, los estudios futuros deberían considerar los beneficios de los diseños de ensayos controlados aleatorios, cuando sea posible, para minimizar los riesgos de sesgo y lograr una mayor certeza en la comprensión del efecto de la restricción alimenticia intencional en los parámetros de la superficie ocular. Sin embargo, se reconoce que generalmente es éticamente incorrecto retrasar o aleatorizar el ayuno religioso, la dieta o la cirugía para perder peso; por lo tanto, la evidencia actual puede seguir siendo la mejor disponible para informar la toma de decisiones. En esta revisión, no se encontraron estudios que enmascararan tanto a los participantes como a los evaluadores de resultados. Este hallazgo es natural dada las claras dificultades asociadas con el enmascaramiento de participantes (en particular) para intervenciones que incluyen el ayuno religioso, la restricción alimenticia y la cirugía. También existe la posibilidad de que los efectos del tratamiento o eventos adversos asociados con cirugías o dietas específicas puedan desenmascarar (inadvertidamente) a los evaluadores de resultados. Para intervenciones en las que no se pueda enmascarar a los participantes y evaluadores de resultados, se debe intentar minimizar otras fuentes de sesgo. Por ejemplo, esto podría incluir medidas para garantizar la uniformidad en la administración de las intervenciones, un período de seguimiento equivalente entre los grupos de estudio y la selección de medidas de resultado objetivas, cuando sea posible, para reducir la influencia potencial de la participación del participante o del evaluador de resultados que podría inducir sesgo de medición [685]. De los 25 estudios incluidos, ninguno informó datos sobre eventos adversos. Esto limita la investigación sobre la seguridad de las restricciones alimenticias intencionales en la superficie ocular o la oportunidad de llevar a cabo un análisis de riesgo-beneficio.

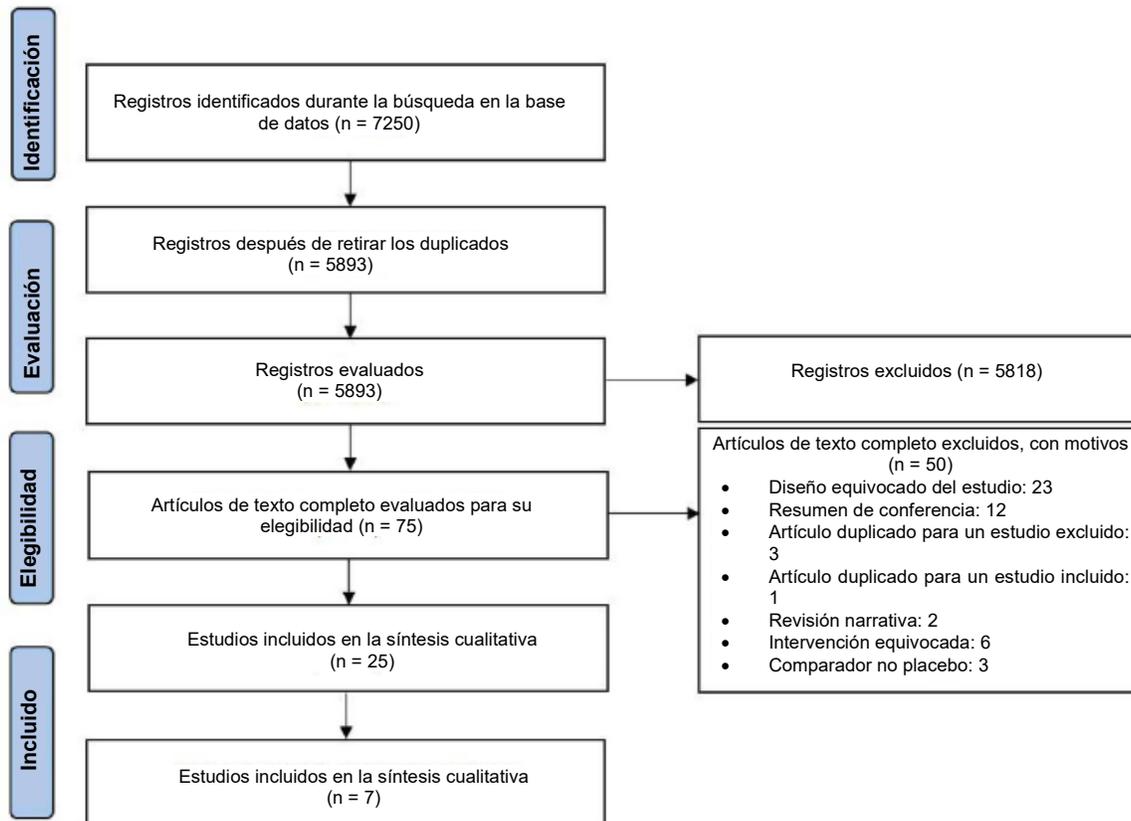


Ilustración 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos en la revisión sistemática en la sección 6.

Cuadro 6
Características clave de los estudios incluidos

Estudio	Intervención / condición	Diseño del estudio	Tipo de pregunta de investigación	Ubicación del estudio	Tamaño de muestra completo (núm. de mujeres)	Edad de participante (años)		Resultados de la superficie ocular medidos	Calidad general del estudio con base en los juicios RoB [^]
						Intervención / media de condición (SD)	Comparador Media (SD)		
Armstrong et al. (2019) [339]	Ayuno religioso - Ramadan	Pre-post	Intervención	UAE	50 (27)	32 [R: 23 a 45]		1) Puntaje de OSDI 2) Puntaje de Schirmer con anestesia 3) TBUT con fluoresceína 4) Puntaje de tinción corneal 5) InflammDry	(1) Mala
Baser et al. (2016) [672]		Pre-post	Etiología	NR	15 (0)	34.13 (7.74)		1) CCT	(2) Mala
Beyoglu et al. (2020) [673]		Cruzado	Intervención	Turquía	100 (47)	34.96 (16.02) 36.06 (14.28)		1) Densidad de célula endotelial corneal 2) CCT	(3) Mala
Kayikcioglu et al. (1998) [338]		Pre-post	Intervención	NR	32 (0)	22.3 (2.9)		1) Puntaje de Schirmer con anestesia 2) TBUT con fluoresceína	(4) Mala
Kerimoglu et al. (2010) [676]		Pre-post	Intervención	NR	31 (12)	31.7 (5.3)		1) Puntaje de Schirmer con y sin anestesia 2) CCT	(5) Mala
Koktekir et al. (2014) [336]		Pre-post	Intervención	NR	29 (0)	27.8 (5.9)		1) Puntaje de OSDI 2) Puntaje de Schirmer sin anestesia 3) TBUT con fluoresceína 4) Tinción conjuntival y corneal 5) Osmolaridad lagrimal	(6) Mala
Nilforushan et al. (2020) [677]		Pre-post	Intervención	NR	27 (17)	40.07 (9.29)		1) CCT	(7) Mala
Nowroozzadeh et al. (2012) [678]		Pre-post	Intervención	NR	22 (10)	60.55 (12.20)		1) Queratometría 2) Astigmatismo corneal 3) Radios corneales de curvatura	(8) Mala
Oltulu et al. (2016) [679]		Cruzado	Etiología	NR	134 (NR)	31.4 (9.3) 30.2 (10.7)		1) Histéresis corneal 2) Factor de resistencia corneal	(9) Mala
Sarici et al. (2016) [681]		Pre-post	Intervención	Turquía	29 (NR)	38.07 (10.18)		1) CCT 2) Astigmatismo corneal 3) Volumen corneal 3) Histéresis corneal 4) Factor de resistencia corneal	(10) Mala
Sariri et al. (2010) [335]		Pre-post	Intervención	NR	60 (25)	R: 23 a 27		1) Niveles de proteína en lágrima ocular	(11) Mala
Sedaghat et al. (2017) [337]		Pre-post	Intervención	Irán	94 (40)	35.12 (9.07)		1) CCT 2) NIKBUT	(12) Mala
Selver et al. (2017) [682]		Cohorte prospectiva	Etiología	NR	61 (35)	43.35 (13.20) 43.17 (12.90)		1) CCT	(13) Insatisfactoria
Uysal et al. (2018) [683]		Pre-post	Intervención	NR	41 (0)	32.7 (5.1)		1) CCT 2) Histéresis corneal 3) Factor de resistencia corneal 4) Volumen corneal	(14) Mala
Rocha et al. (2002) [680]		Cruzado	Etiología	NR	33 (16)	R: 23 a 51		1) Niveles de insulina en lágrimas	(15) Mala
Adam et al. (2021) [669]		Pre-post	Intervención	Reino Unido	26 (16)	52 (10)		1) Densidad de fibra nerviosa corneal	(16) Buena

(continúa en la siguiente página)

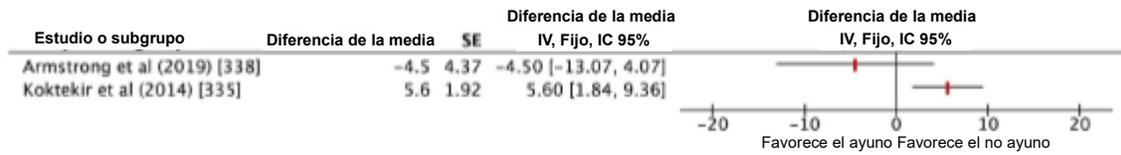
Cuadro 6 (continuación)

Características clave de los estudios incluidos

Estudio	Intervención / condición	Diseño del estudio	Tipo de pregunta de investigación	Ubicación del estudio	Tamaño de muestra completo (núm. de mujeres)	Edad de participante (años)		Resultados de la superficie ocular medidos	Calidad general del estudio con base en los juicios RoB [^]
						Intervención / media de condición (SD)	Comparador Media (SD)		
Azmi et al. (2021) [670]		Pre-post	Intervención	Reino Unido	26 (17)	46.23 (8.6)		2) Densidad de ramificación corneal 3) Longitud de fibra corneal 1) Densidad de fibra nerviosa corneal	(17) Mala
Iqbal et al. (2021) [503]		Pre-post	Intervención	Reino Unido	20 (NR)	48.8 (8.3)		2) Densidad de ramificación corneal 3) Longitud de fibra corneal 1) Densidad de fibra nerviosa corneal	(18) Mala
Marques et al. (2017) [504]		Cohorte retrospectiva	Etiología	Brasil	89 (81)	46.5 (7.3)	41.3 (9.3)	4) Densidad de queratocito 1) Puntaje OSDI 2) Puntaje Schirmer sin anestesia 3) TBUT con fluoresceína 4) Puntaje de tinción de rosa bengala 5) Prueba del hehecho lagrimal 6) Citología de impresión conjuntival	(19) Insatisfactoria
Abraham et al. (1980) [295]	Anorexia nerviosa	Cruzado	Etiología	NR	26 (26)	22 [R: 15 a 22]	R: 18 a 22	1) Evaluación del segmento anterior usando biomicroscopía con lámpara de hendidura	(20) Mala
Barbato et al. (2006) [671]		Cruzado	Etiología	NR	36 (36)	20.1 (4.3)	20.3 (1.3)	1) Tasa de parpadeo	(21) Mala
Frank et al. (2020) [674]		Cruzado	Etiología	NR	76 (76)	22.61 (7.27)	23.27 (5.35)	1) Tasa de parpadeo	(22) Mala
Gilbert et al. (1990) [659]		Cruzado	Etiología	EE. UU.	14 (14)	22 [NR]	24.6 [NR]	1) Evaluación del segmento anterior usando biomicroscopía con lámpara de hendidura 2) Puntaje de Schirmer con anestesia 3) Citología de impresión conjuntival	(23) Mala
Donmez Gun et al. (2021) [613]		Cruzado	Etiología	Turquía	71 (51)	39.56 (7.39)	36.34 (7.62)	1) CCT 2) Densidad de célula endotelial corneal	(24) Mala
Hills et al. (1951) [675]		No RCT	Intervención	EE. UU.	39 (0)	R: 18 a 48		1) Evaluación del segmento anterior usando biomicroscopía con lámpara de hendidura 2) Puntaje de Schirmer, técnica no reportada 3) Sensibilidad corneal	(25) Graves preocupaciones

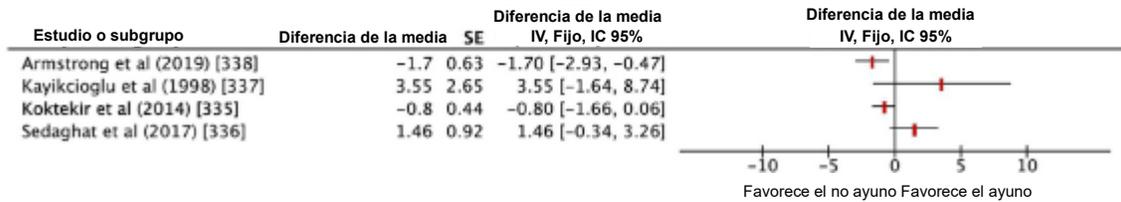
Abreviaciones: CCT, grosor central de córnea; NR, no reportado; NIKBUT, tiempo de degradación de queratografía no invasivo; OSDI, índice de enfermedad de la superficie ocular, R, rango; RCT, ensayo controlado aleatorizado; RoB, riesgo de sesgo; SD, desviación estándar; TBUT, tiempo de degradación lagrimal; UAE, Emiratos Árabes Unidos, ^Las evaluaciones se realizaron utilizando las herramientas pertinentes de riesgo de sesgo, que fueron: la herramienta ROBINS-I para no-RCT [9], la escala de Newcastle Ottawa para estudios de cohorte y de casos controles [10], y la herramienta NIH tanto para estudios cruzados como para estudios pre-post sin grupo de control [11].

Ayuno por el Ramadan – puntaje de síntoma de ojo seco



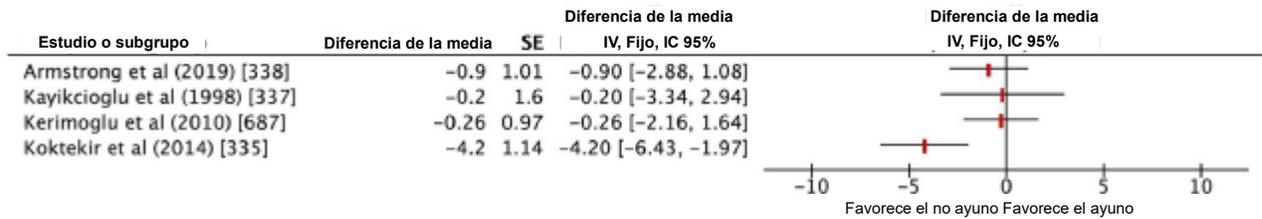
La ilustración 2 muestra un gráfico de bosque de la comparación: ayuno de Ramadan vs. control (no ayuno). El resultado es: síntomas de ojo seco medidos mediante el cuestionario OSDI. En Koktekir et al. [336], no está claro si hubo pérdidas durante el seguimiento; se hizo la suposición de que todos los participantes reclutados inicialmente (n = 29) completaron el estudio. Un mayor puntaje indica síntomas más graves.

Ayuno por el Ramadan – tiempo de degradación lagrimal (s)



La ilustración 3 muestra un gráfico de bosque de la comparación: ayuno de Ramadan vs. control (no ayuno). El resultado es el tiempo de ruptura de la película lagrimal, medido en segundos. Para Koktekir et al. [336], Kayikcioglu et al. [338] y Sedaghat et al. [337], no estaba claro si hubo pérdidas durante el seguimiento; se hizo la suposición de que todos los participantes reclutados inicialmente completaron el estudio. Un mayor puntaje indica una mayor estabilidad de la película lagrimal.

Ayuno por el Ramadan – puntaje de prueba de Schirmer (mm)



La ilustración 4 muestra un gráfico de bosque de la comparación: ayuno de Ramadan vs. control (no ayuno). El resultado es el volumen/flujo lagrimal medido usando el puntaje de Schirmer (mm/5 min). Para Koktekir et al. [336], Kayikcioglu et al. [338] y Kerimoglu et al. [676], no estaba claro si hubo pérdidas durante el seguimiento; se hizo la suposición de que todos los participantes reclutados inicialmente completaron el estudio. Un mayor puntaje indica una mayor producción lagrimal.

Por lo tanto, los estudios futuros deben evaluar de manera integral y reportar sobre eventos adversos para permitir una comprensión más completa del perfil de seguridad de la restricción alimenticia intencional en relación con la superficie ocular.

7. Conclusiones y nuevos horizontes

La nutrición es un factor modificable que puede influir en la salud general y el bienestar. Este informe exploró diversos aspectos de la nutrición y la evidencia relacionada con su impacto sobre la salud de la superficie ocular. Un problema general identificado es la relativa escasez de evidencia de alta calidad para explicar el papel de la nutrición en la salud y enfermedad de la superficie ocular. Se destaca un resumen de la evidencia encontrada en el cuadro 7 y la ilustración 5.

En cuanto a los macronutrientes, se proporciona evidencia de que la deficiencia de omega 3 resulta en secuelas en la superficie ocular, según la evidencia acumulativa (aunque a veces contradictoria), especialmente en relación con la enfermedad del ojo seco. Sin embargo, aún falta la evidencia directa para el papel de aceites como el aceite de oliva, aceite de onagra, aceite de palma, aceite de soja y aceites vegetales hidrogenados. Aún no se han estudiado los azúcares y edulcorantes artificiales, aunque se ha demostrado que están involucrados en el síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa, con respecto a la superficie ocular. De manera similar, aunque las dietas sin gluten se han adoptado en aquellos con enfermedad celíaca, y la inflamación de la superficie ocular puede desarrollarse en estos individuos, aún no se ha estudiado la eliminación del gluten de la dieta en cuanto a su potencial para modular la inflamación de la superficie ocular. En cuanto a los micronutrientes, las principales vitaminas identificadas que desempeñan un papel en la salud de la superficie ocular son las vitaminas A, B₁₂, C y D.

En particular, se han asociado las deficiencias con enfermedades de la superficie ocular. Se exploraron los suplementos dietéticos. Según la evidencia actual, el uso de cafeína no parece ser un factor de riesgo para el síndrome de ojo seco y puede tener efectos benéficos en la producción lagrimal y los síntomas, pero se necesita más investigación para verificar estos hallazgos. Los estudios sobre colágeno, miel oral y semillas, y su efecto en la superficie ocular son limitados, mientras que los estudios sobre diversas hierbas y especias tienden a indicar mejoras en los parámetros del ojo seco, pero carecen de evidencia de alta calidad. Los minerales en la enfermedad del ojo seco solo se han explorado en conjunto con vitaminas, antioxidantes y ácidos grasos de omega 3, por lo que se necesita examinar su efecto propio sobre la superficie ocular. Dos metaanálisis separados de estudios que examinaron la ingesta de selenio en personas con oftalmopatía de Graves concluyeron que la evidencia aún no respalda un papel para la suplementación de selenio en el cuidado estándar de la tiroiditis autoinmune, con una posible excepción para personas con una deficiencia conocida de selenio. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6 son los suplementos dietéticos más estudiados en la enfermedad de la superficie ocular, con numerosos ensayos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas y metaanálisis, en su mayoría en pacientes con enfermedad del ojo seco o disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM). Dada la evidencia actual de eficacia y su perfil de seguridad relativamente favorable, los ácidos grasos omega 3 pueden ser una opción de tratamiento relevante para pacientes con enfermedad del ojo seco y MGD, reconociendo que aún no se comprende por completo su papel exacto en el tratamiento. Se recomienda que los estudios futuros informen las mediciones basales del estado de omega 3 utilizando encuestas de ingesta de alimentos como medida sustituta de los niveles sanguíneos de omega 3.

Cuadro 7

La evidencia actual relacionada con la nutrición y la salud de la superficie ocular. (+):se ha asociado el elemento con un efecto positivo en la salud de la superficie ocular; (-) se ha asociado el elemento con un efecto negativo en la salud de la superficie ocular; (±):se ha asociado el elemento tanto con efectos positivos como negativos en la salud de la superficie ocular.

Area del tema	Concluyente ^a	Probable ^b	Inconcluso ^c
Elementos claves de la nutrición vinculados con la enfermedad de la superficie ocular	Deficiencia de vitamina A (-) Deficiencia de vitamina C (-)	Deficiencia de vitamina B ₁₂ (-) Deficiencia de vitamina D (-) Desequilibrio de Omega 6:3 (omega 6 (-), omega 3 (+))	Azúcares y edulcorantes artificiales (-) Gluten (-) Hidratación (+) Selenio (+) Lactoferrina (+) Lactoferrina (+) Bisfenol A (-) Ftalatos (-) Alcohol (-) Cafeína (+) Colágeno (+) Hierbas chinas (+) Miel (+) Selenio (+) Semillas (+) Bulimia nerviosa (-) Intolerancia alimenticia (-) Dieta occidental (-) Dieta africana (+) Dieta asiática (+) Dietas de restricción alimenticia (±)
Excipientes, aditivos y componentes no nutricionales vinculados con la enfermedad de la superficie ocular		Mercurio (-)	
Suplementos alimenticios estudiados con relación a su capacidad de mejorar el estado de la superficie ocular	Omega 3 (+) Vitamina A (+)	Curcumina (+) Vitamina B ₁₂ (+) Probióticos y prebióticos (+)	
Trastornos alimenticios, intolerancia alimenticia, alergia y diferentes dietas vinculadas a la enfermedad de la superficie ocular	Alergia alimenticia (-)	Anorexia nerviosa (-) Dieta mediterránea (+) Cirugía bariátrica (-)	
Aspectos del microbioma intestinal vinculados con la enfermedad de la superficie ocular		Disbiosis intestinal (-) Dislipidemia (-) Hipertensión (±) Síndrome metabólico (-) Enfermedad cardiovascular Enfermedad renal crónica (-)	Cáncer (-)
Enfermedad sistémica relacionada con la nutrición vinculada con la enfermedad de la superficie ocular	Obesidad (-) Prediabetes y diabetes tipo 2 (-) Enfermedad gastrointestinal (-)		

^a La evidencia consistente implica la existencia de al menos un estudio adecuadamente accionado y de otra manera bien llevado a cabo, publicado en una revista revisada por colegas, junto con la existencia de una justificación biológica plausible y datos de investigación básica o clínica que lo corroboren.

^b La evidencia sugerente implica la existencia de información inconclusa de publicaciones revisadas por colegas o información inconclusa o limitada para respaldar la asociación, pero que no se ha publicado o se ha publicado en algún lugar que no sea en una revista revisada por colegas.

^c La evidencia inconclusa implica información directamente contradictoria en publicaciones revisadas por colegas o información inconclusa, pero con cierta base para una justificación biológica.

Las futuras investigaciones también deberían determinar si, y posiblemente cuál, subgrupo(s) de pacientes con ojo seco (subtipo y gravedad del ojo seco, o aquellos que son deficientes en omega 3) podrían beneficiarse más de la suplementación, si hay una forma o composición de omega 3 preferible, cuál es la dosis y duración óptimas para recomendar, y cuál es la proporción dietética de omega 3 a omega 6 óptima en el manejo de la enfermedad del ojo seco. El cálculo adecuado del tamaño de la muestra, el registro prospectivo de ensayos clínicos, la provisión de detalles sobre la intervención con ácidos grasos poliinsaturados, incluida la forma y las mejores prácticas para los criterios de inclusión para el ojo seco, son recomendaciones clave para estos estudios.

La hidratación es esencial para el funcionamiento óptimo del cuerpo humano, incluido el rendimiento físico y cognitivo. Sin embargo, hasta la fecha ha habido pocos estudios que evalúen el papel del estado de hidratación o la ingesta de agua en la salud de la superficie ocular. Los futuros estudios longitudinales deberían investigar si aumentar la ingesta de agua es benéfica en pacientes con síndrome del ojo seco.

Un área de interés creciente es el papel de los excipientes, aditivos y componentes no nutricionales en la salud. Se necesitan claramente más estudios sobre el papel de los muchos productos químicos de interferencia endócrina en la enfermedad de la superficie ocular, así como los posibles efectos de los aditivos alimenticios y los productos químicos no nutricionales, como nanopartículas, emulsionantes y potenciadores del sabor, incluyendo la glutaminasa y el glutamato monosódico, siendo la mayoría de los estudios hasta la fecha dirigidos a su impacto en la salud sistémica y en el microbioma intestinal. El mercurio, consumido con mayor frecuencia en mariscos contaminados con mercurio, se ha relacionado con un mayor malestar en la superficie ocular, al igual que el alcohol.

Hay escasez de datos sobre el efecto de diferentes dietas, siendo el efecto de una dieta alta en grasas, reflejo de la dieta occidental, explorado principalmente en modelos animales en lugar de en estudios humanos. La dieta mediterránea es la más estudiada, con estudios de intervención que proporcionan datos contradictorios con respecto al impacto en los parámetros del ojo seco.

Se necesita más investigación para explorar el impacto de diversas dietas y nutrientes en la superficie ocular, incluyendo un mejor entendimiento de la absorción en la superficie. Cambiar la dieta a través de la aculturación podría ofrecer una mayor comprensión del impacto de diferentes dietas sobre la enfermedad de la superficie ocular.

El subcomité llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar los efectos de la restricción alimenticia intencional en la superficie ocular, concluyendo que existe una falta de evidencia de alta calidad que evalúe esta cuestión hasta la fecha. Los resultados mixtos se reportaron en estudios individuales en relación con los efectos del ayuno religioso y la cirugía bariátrica en medidas tradicionales de salud de la superficie ocular (por ejemplo, síntomas de ojo seco, tiempo de degradación lagrimal y puntaje de la prueba de Schirmer). Por lo tanto, no está claro si la restricción alimenticia intencional afecta la salud de la superficie del ojo. Las investigaciones sobre el microbioma intestinal y la superficie ocular han sido limitadas en tamaño y esporádicas, y se puede aprender mucho de investigaciones adicionales en esta área. Actualmente hay poca evidencia para afirmar definitivamente que la modulación del microbioma intestinal puede tener efectos beneficiosos en la superficie ocular. Muchos trastornos metabólicos y gastrointestinales se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad de la superficie ocular. Aunque las vías fisiopatológicas exactas que conducen a enfermedades de la superficie ocular comórbidas a menudo son desconocidas para estos trastornos, estos trastornos pueden llevar a deficiencias de micro y macronutrientes que son importantes para mantener la salud de la superficie ocular. Con respecto al cáncer, la mayoría de los posibles impactos en la superficie ocular probablemente se vean eclipsados por los efectos secundarios de la quimioterapia. El papel de la epigenética en la enfermedad de la superficie ocular no está bien explorado, aunque evidencia emergente sugiere que las modificaciones epigenéticas pueden desempeñar un papel en enfermedades de la superficie ocular como el pterigión y la queratitis. En general, se requiere evidencia de mejor calidad en la mayoría de las áreas cubiertas en este informe, incluidos estudios con poder adecuado. Los estudios futuros sobre suplementos alimenticios deben informar sobre factores como la dosis y comparar con un grupo de control, así como con medidas de referencia.

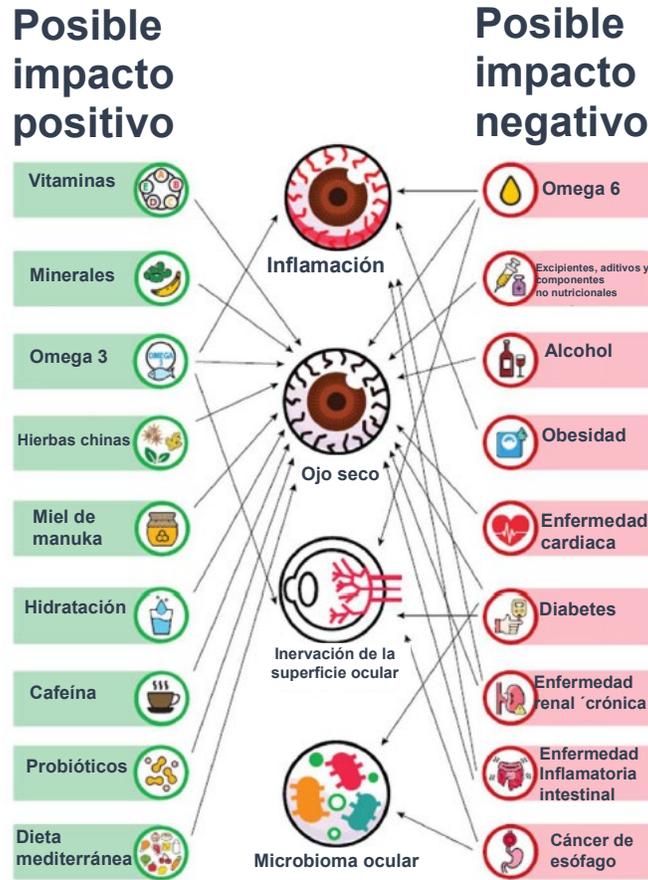


Ilustración 5. Impacto de la nutrición sobre la superficie ocular. Resumen de los posibles impactos positivos y negativos sobre la superficie ocular.

Además, los estudios futuros también deben considerar la ingesta alimenticia general de los participantes del estudio y cualquier cambio que ocurra durante el curso del estudio y cualquier evento adverso que se presente durante el estudio. Los estudios futuros también contribuirán a nuestra comprensión del papel de los biomarcadores que pueden detectar deficiencias nutricionales y, por lo tanto, permitir la prevención de enfermedades de la superficie ocular relacionadas con la nutrición.

La buena nutrición es claramente fundamental para la buena salud. Existe evidencia significativa de que una buena nutrición también afecta la superficie ocular. Nuestro camino para entender el papel de la nutrición en todos los aspectos de la salud de la superficie ocular aún está en sus relativos inicios, aunque se están logrando avances en muchas áreas. Se recomienda a los profesionales de la salud ocular que consideren la evidencia antes de brindar recomendaciones nutricionales a los pacientes con respecto a la salud de su superficie ocular. De manera similar, se aconsejaría al médico clínico que considere los hábitos alimenticios en general de un paciente, especialmente en pacientes con síndrome severo de ojo seco, y que considere la coadministración con dietistas.

Declaración de conflicto de intereses

Maria Markoulli: Alcon (F), CooperVision (F).

Sumaya Ahmad: ninguno.

Jayashree Arcot: ninguno.

Reiko Arita: (P), Alcon (F), Novartis (F), Senju Pharmaceutical (F), Santen (F), Rohto Pharmaceutical (F), Johnson & Johnson (F), Lumenis (F), Inami (F), Topcon (C).

Jose M Benitez-del-Castillo: Alcon (C), Allergan (C), Angelini (C), Brill Farma (C), Esteve (F), GSK (C), Horus (C), Lumenis (F), Novartis (C), Santen (F), Thea (F).

Barbara Caffery: Azura (F), Santen (C), VTI (F), Dompe (C).

Laura Downie: Alcon Laboratories (F), Azura Ophthalmics (F), CooperVision (F), Kedalion Therapeutics (F), Medmont International (F), Novartis (F), Seqirus (F).

Katie Edwards: ninguno.

Judith Flanagan: ninguno.

Marc Labetoulle: Alcon (F), Allergan (F), Baush & Lomb (F), DMG

(F), Dompe (F), GSK (F), Horus (F), MSD (F), Novartis (F), PHE (F), Quantel (F), Santen (F), Shire (F), Sifi (F), Topivert (F), Th'ea (F).

Stuti Misra: ninguno.

Malgorzata Mrugacz: ninguno.

John Sheppard: ninguno.

Sumeer Singh: ninguno.

Jelle Vehof: Alcon (C), Tramedico (C), Santen (C), Th'ea Pharma (C), Horus Pharma (C).

Piera Versura: ninguno.

Mark Willcox: Alcon (F), Allergan (F), CooperVision (F), Johnson and Johnson Vision (F), Ophtecs (C, F).

Jillian Ziemanski: ninguno.

James Wolffsohn: AOS (C), Aston Vision Sciences (S), Bausch & Lomb (C), Alcon (C, F), Allergan (F), CooperVision (C, F), CSIDryEye (C), Eyoto (S), Johnson & Johnson Vision (F), Rayner (F), M2C Pharmaceuticals (C, F), Medmont (C), Novartis (C, F), NuVision (C, F), Santen (C), Scope Ophthalmics (C, F), Th'ea (C,F), Topcon (F), The Eye Doctor (F), Wolffsohn Research Limited (S).

Reconocimientos

Se realizó el taller TFOS Lifestyle bajo la dirección de Jennifer P Craig, PhD FCOptom (Presidenta), Monica Alves, MD PhD (Vicepresidenta) y David A Sullivan PhD (Organizador). Los participantes agradecen a Amy Gallant Sullivan (Directora Ejecutiva de TFOS, Francia) por recaudar los fondos que hicieron posible esta iniciativa. El taller TFOS Lifestyle contó con el respaldo de donaciones irrestrictas de Alcon, Allergan an AbbVie Company, Bausch + Lomb, Bruder Healthcare, CooperVision, CSL Seqirus, Dompé, ESW-Vision, ESSIRI Labs, Eye Drop Shop, IMED Pharma, KALA Pharmaceuticals, Laboratoires Théa, Santen, Novartis, Shenyang Sinqi Pharmaceutical, Sun Pharmaceutical Industries, Tarsus Pharmaceuticals, Trukera Medical y URSAPHARM.

Apéndice A. Datos complementarios

Se puede encontrar información complementaria a este artículo en <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.003>

Referencias

- Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422.
- Lawn J, Kerber K. The partnership for maternal, newborn and child health. Opportunities for africa's newborns: practical data, policy and programmatic support for newborn care in Africa. Geneva. PMNCH; 2006.
- World Health Organization. Nutrition. Fact sheet. Geneva.: World Health Organization; 2020.
- García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional components in western diet versus mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients* 2021;13:699.
- Whitney E, Rolfe S, Crowe T, Cameron-Smith D, Walsh A. Understanding nutrition: Australia and New Zealand edition. NSW, Australia: Cengage Learning Australia Pty Limited; 2014. p. 122-50.
- Cho YW, Yoo WS, Kim SJ, Chung IY, Seo SW, Yoo JM. Efficacy of systemic vitamin C supplementation in reducing corneal opacity resulting from infectious keratitis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e125.
- Sahle Z, Yilma D, Tesera R, Besu T, Haileelassie W, Seifu B, et al. Prevalence of vitamin A deficiency among preschool children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int* 2020;2020:3032894.
- The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group, Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Socsotha-Flynn LB, et al. n-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90.
- Downie LE, Ng SM, Lindaley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD011016.
- Downie LE, Britten-Jones AC, Hogg RE, Jalbert I, Li T, Lingham G, et al. Advancing the evaluation and synthesis of research evidence for the TFOS lifestyle workshop: report of the evidence quality subcommittee. *Ocul Surf* 2023. In press.
- NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:51-58.
- University of Hawaii at Manoa Food Science and Human Nutrition Program. Human nutrition. 2020.
- Gordon M. In: Human nutrition: food and nutrient structure. 11 ed. Elsevier; 2005.
- Hodge W, Barnes D, Schachter HM, Pan Y, Lowcock EC, Zhang J, et al. Effects of omega-3 fatty acids on eye health. *Evid Rep Technol Assess* 2005;1-6.
- Chi SC, Tuan HI, Kang YN. Effects of polyunsaturated fatty acids on nonspecific typical dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2019;11.
- Giannacare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Bernabei F, Roda M, Taroni L, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea* 2019;38:565-73.
- Zhu W, Wu Y, Li G, Wang J, Li X. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2014;72:662-71.
- Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:1583-9.
- Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016;103:128-43.
- Britten-Jones AC, Craig JP, Downie LE. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and ocular nerve health: current evidence and future directions. *Ocul Surf* 2023;27:1-12.
- Tako E. Dietary Trace Minerals. *Nutrients*. 2019;11.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Washington, DC: The National Academic Press; 2006.
- Sherwin JC, Kokavec J, Thornton SN. Hydration, fluid regulation and the eye: in health and disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:749-64.
- Chen X, Zhang Z, Yang H, Qiu F, Wang H, Wang F, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J* 2020;19:86.
- McClements DJ, Xiao H. Excipient foods: designing food matrices that improve the oral bioavailability of pharmaceuticals and nutraceuticals. *Food Funct* 2014;5:1320-33.
- Wakayama T, Ito Y, Sakai K, Miyake M, Shibata E, Ohno H, et al. Comprehensive review of 2-ethyl-1-hexanol as an indoor air pollutant. *J Occup Health* 2019;61:19-35.
- Yang L, Zhang Y, Wang F, Luo Z, Guo S, Strahle U. Toxicity of mercury: molecular evidence. *Chemosphere* 2020;245:125586.
- Jacobs DR, Tapsell LC. Food synergy: the key to a healthy diet. *Proc Nutr Soc* 2013;72:200-6.
- Ferraris C, Elli M, Tagliabue A. Gut microbiota for health: how can diet maintain a healthy gut microbiota? *Nutrients* 2020;12:3596.
- Downie LE, Keller PR. Nutrition and age-related macular degeneration: research evidence in practice. *Optom Vis Sci* 2014;91:821-31.
- Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1543S-85S.
- Siddiqui RA, Moghadasian MH. Nutraceuticals and nutrition supplements: challenges and opportunities. *Nutrients* 2020;12:1593.
- Fander A, Rock E. Toward a new philosophy of preventive nutrition: from a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Adv Nutr* 2014;5:430-46.
- NIH State-of-the-Science Panel. National institutes of health state-of-the-science conference statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145:364-71.
- Thomas B, Gostin LO. Tackling the global NCD crisis: innovations in law and governance. *J Law Med Ethics* 2013;41:16-27.
- San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martinez-Gonzalez MA, Ordovas JM, Martinez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:305-20.
- Blaher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-98.
- Liu X, Yao Z. Chronic over-nutrition and dysregulation of GSK3 in diseases. *Nutr Metab* 2016;13:49.
- Gonzalez-Muniesa F, Garcia-Gerique I, Quintero P, Ariaza S, Lopez-Pascual A, Martinez JA. Effects of hyperoxia on oxygen-related inflammation with a focus on obesity. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:8957827.
- Bach Knudsen KE, Laerke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundersen Nielsen DG, et al. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients* 2018;10:1499.
- Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metabol* 2019;29:592-610.
- Kokten T, Hansmann F, Ndiaye NC, Heba AC, Quilliot D, Dreumont N, et al. Calorie restriction as a new treatment of inflammatory diseases. *Adv Nutr* 2021;12:1558-70.
- Hever J, Cronise RJ. Plant-based nutrition for healthcare professionals: implementing diet as a primary modality in the prevention and treatment of chronic disease. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:355-68.

- [44] Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the panel on dietary reference values of the committee on medical aspects of food policy. London: Her Majesty's Stationery Office; 1991.
- [45] Authority EFS. Dietary reference values for nutrients: summary report. 2017.
- [46] Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- [47] Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- [48] Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper. In: Iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- [49] Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- [50] Prentice A. Sex differences in requirements for micronutrients across the life course. *Proc Nutr Soc* 2021;80:356-64.
- [51] Kittler PG, Sucher KP, Nelms M. Food and culture. Cengage Learning; 2016.
- [52] Kim MJ, Lee SJ, Ahn YH, Bowen P, Lee H. Dietary acculturation and diet quality of hypertensive Korean Americans. *J Adv Nurs* 2007;58:436-45.
- [53] Ritenbaugh C, Szathmari EJE, Goodby CS, Feldman C. Dietary acculturation among the dogrib Indians of the Canadian northwest territories. *Ecol Food Nutr* 1996;35:81-94.
- [54] Shannon C. Acculturation: aboriginal and Torres Strait Islander nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(Suppl 3):S576-8.
- [55] Tupai-Firestone R, Cheng S, Kaholokula J, Borman B, Ellison-Loschmann L. Investigating differences in dietary patterns among a small cross-sectional study of young and old Pacific peoples in NZ using exploratory factor analysis: a feasibility study. *BMJ Open* 2019;9:e023126.
- [56] Soto SH, Arredondo EM, Marcus B, Shalya HB, Roesch S, Ayala GX. Effects of Latino children on their mothers' dietary intake and dietary behaviors: the role of children's acculturation and the mother-child acculturation gap. *Soc Sci Med* 2017;191:125-33.
- [57] Perez-Escamilla R. Acculturation, nutrition, and health disparities in Latinos. *Am J Clin Nutr* 2011;93: 1163S-7S.
- [58] Alkresh IR. Dietary assimilation and immigrant health. Bonn, Germany: Third IZA Annual Migration Meeting, IZA Institute for the Study of Labor; 2006. May Eastern Sociological Society Annual Meeting, Boston MA, February: Citeseer.
- [59] Allen L, Williams J, Townsend N, Milkelsen B, Roberts N, Foster C, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Global Health* 2017;5:e277-89.
- [60] Arthur Schatzkin M. Dietary diversity in the US population, NHANES II, 1976-1980. *J Am Diet Assoc* 1991;91:1526-31.
- [61] Raffensperger S, Kuczmarski MF, Hotchkiss L, Cotugna N, Evans MK, Zonderman AB. Effect of race and predictors of socioeconomic status on diet quality in the HANDLS Study sample. *J Natl Med Assoc* 2010;102:923-30.
- [62] Kant AK, Graubard BI. Secular trends in the association of socio-economic position with self-reported dietary attributes and biomarkers in the US population: national Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1971-1975 to NHANES 1999-2002. *Publ Health Nutr* 2007;10:158-67.
- [63] Mertens E, Kuijsten A, Dofkova M, Mistura L, D'Addezio L, Turriani A, et al. Geographic and socioeconomic diversity of food and nutrient intakes: a comparison of four European countries. *Eur J Nutr* 2019;58:1475-93.
- [64] Janssen HG, Davies IG, Richardson LD, Stevenson L. Determinants of takeaway and fast food consumption: a narrative review. *Nutr Res Rev* 2018;31:16-34.
- [65] Shi Z, Lien N, Kumar BN, Holmboe-Ottesen G. Socio-demographic differences in food habits and preferences of school adolescents in Jiangsu Province, China. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1439-48.
- [66] Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy: beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19: 401-7.
- [67] Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) versus deficiency of omega-3 PUFAs in modern-day diets: the disturbing factor for their "balanced antagonistic metabolic functions" in the human body. *J Lipids* 2021;2021:8848161.
- [68] Dartt DA, Hodges RR, Serhan CN. Immunoresolvent resolvin D1 maintains the health of the ocular surface. *Adv Exp Med Biol* 2019;1161:13-25.
- [69] Erdinest N, Ovadia H, Kormas R, Solomon A. Anti-inflammatory effects of resolvin-D1 on human corneal epithelial cells: in vitro study. *J Inflamm* 2014;11: 6.
- [70] Li N, He J, Schwartz CE, Gjorstrup P, Bazan HE. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Therapeut* 2010;26:431-9.
- [71] Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol* 2010;177:1576-91.
- [72] Pellegrini M, Senni C, Bernabei P, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, et al. The role of nutrition and nutritional supplements in ocular surface diseases. *Nutrients* 2020;12:952.
- [73] Britten-Jones AC, Craig JP, Anderson AJ, Downie LE. Association between systemic omega-3 polyunsaturated fatty acid levels, and corneal nerve structure and function. *Eye* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02259-0>. Online ahead of print.
- [74] Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
- [75] Jones I, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TPOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
- [76] Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 2015;34:413-20.
- [77] Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of two forms of omega-3 supplements for treating dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124: 43-52.
- [78] Hussain M, Shtein RM, Pistilli M, Maguire MG, Oydanich M, Asbell PA, et al. The Dry Eye Assessment and Management (DREAM) extension study - a randomized clinical trial of withdrawal of supplementation with omega-3 fatty acid in patients with dry eye disease. *Ocul Surf* 2020;18:47-55.
- [79] Assessment DE, Group MSR. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90.
- [80] Bhargava R, Kumar P, Phogat H, Kaur A, Kumar M. Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:206-10.
- [81] Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37:473-81.
- [82] Guo X, Tresserra-Rimbau A, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Medina-Ramon A, Castaner O, et al. Effects of polyphenol, measured by a biomarker of total polyphenols in urine, on cardiovascular risk factors after a long-term follow-up in the PREDIMED study. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2572606.
- [83] Jalbert I. Diet, nutraceuticals and the tear film. *Exp Eye Res* 2013;117:138-46.
- [84] Willett WC, Koplan JP, Nugent R, Dusenbury C, Puska P, Gaziano TA. Prevention of chronic disease by means of diet and lifestyle changes. In: Disease control priorities in developing countries. second ed. 2006.
- [85] Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:606-12.
- [86] Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44:805-17.
- [87] Neacsu N, Madar A. Artificial sweeteners versus natural sweeteners, vol. 7. Bulletin of the Transilvania University of Brasov Economic Sciences Series V; 2014. p. 59.
- [88] Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 537-43.
- [89] Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012;126:509-19.
- [90] Chi L, Bian X, Gao B, Tu P, Lai Y, Ru H, et al. Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules* 2018; 23:367.
- [91] Tavakoli A, Flanagan JL. Dry eye disease: an (in)convenient truth. *Clin Exp Optom* 2022;105:222-9.
- [92] Henriques HKF, Fonseca LM, de Andrade KS, Shivappa N, Hebert JR, Ferreira AVM, et al. Gluten-free diet reduces diet quality and increases inflammatory potential in non-celiac healthy women. *J Am Coll Nutr* 2021;1-9.
- [93] Garcia-Mazcorro JP, Noratto G, Remes-Troche JM. The effect of gluten-free diet on health and the gut microbiota cannot be extrapolated from one population to others. *Nutrients* 2018;10:1421.
- [94] Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P. Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye* 2017;31:1093-8.
- [95] UNICEF. The state of the world's children 2019: children, food and nutrition. <https://data.unicef.org/resources/state-of-the-worlds-children-2019/2019>.
- [96] Fogagnolo P, De Cilla S, Alkabes M, Sabella P, Rossetti L. A review of topical and systemic vitamin supplementation in ocular surface diseases. *Nutrients* 2021;13.
- [97] Marriot BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA. Present knowledge in nutrition: basic nutrition and metabolism. Academic Press; 2020.
- [98] Ashkar S, Mesentsev A, Zhang WX, Mastuygin V, Dunn MW, Laniado-Schwartzman M. Retinoic acid induces corneal epithelial CYP4B1 gene expression and stimulates the synthesis of inflammatory 12-hydroxyeicosanoids. *J Ocul Pharmacol Therapeut* 2004;20:65-74.
- [99] Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8.
- [100] Ubels JL, Wertz JT, Ingersoll KE, Jackson 2nd RS, Aupperlee MD. Down-regulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid. *Exp Eye Res* 2002;75:561-71.
- [101] Toshino A, Shiraishi A, Zhang W, Suzuki A, Kodama T, Ohashi Y. Expression of keratinocyte transglutaminase in cornea of vitamin A-deficient rats. *Curr Eye Res* 2005;30:731-9.
- [102] Gomez JAP. TPOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [103] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938-78.

- [104] Fiore P, De Marco R, Sacco O, Priolo E. Nightblindness, xerophthalmia, and severe loss of visual acuity due to unnecessary dietary restriction. *Nutrition* 2004; 20:477.
- [105] Martini S, Rizzello A, Corsini I, Romanin B, Fiorentino M, Grandi S, et al. Vitamin A deficiency due to selective eating as a cause of blindness in a high-income setting. *Pediatrics* 2018;141:S439-44.
- [106] Sommer A. Xerophthalmia and vitamin A status. *Prog Retin Eye Res* 1998;17: 9-31.
- [107] Wittmann JR, Tseng SC, Sommer A. Detection of early xerophthalmia by impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1986;104:237-9.
- [108] Giannaccare G, Lucisano A, Pellegrini M, Scordia V. Sterile corneal perforation occurring several years after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2020;30: 2847-50.
- [109] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949-60.
- [110] Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med* 2015;15:145-50.
- [111] Vehofo J, Snieder H, Jansoniuss N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in The Netherlands. *Ocul Surf* 2021;19:83-93.
- [112] Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007;137:2171-84.
- [113] Iqbal K, Khan A, Khattak M. Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review. *Pakistan J Nutr* 2004;3:5-13.
- [114] Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 1086-107.
- [115] Paterson CA, O'Rourke MC. Vitamin C levels in human tears. *Arch Ophthalmol* 1987;105:376-7.
- [116] Saika S, Uenoyama K, Hiroi K, Tanioka H, Takase K, Hikita M. Ascorbic acid phosphate ester and wound healing in rabbit corneal alkali burns: epithelial basement membrane and stroma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;31: 221-7.
- [117] Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010;88: 441-50.
- [118] Sethu S, Shetty R, Deshpande K, Pahuja N, Chinnappaiah N, Agarwal A, et al. Correlation between tear fluid and serum vitamin D levels. *Eye Vis (Lond)* 2016; 3:22.
- [119] Yin Z, Pinteau V, Lin Y, Hammock BD, Watsky MA. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7359-64.
- [120] Yoon SY, Bae SH, Shin YJ, Park SG, Hwang SH, Hyon JY, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with dry eye syndrome. *PLoS One* 2016; 11:e0147847.
- [121] Diki S, Akatli AN, Yildirim T. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in cases with vitamin D deficiency. *Int Ophthalmol* 2020;40:1687-94.
- [122] Huang JY, Yeh PT, Hou YC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral antioxidant supplement therapy in patients with dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol* 2016;10:813-20.
- [123] Jin KW, Ro JW, Shin YJ, Hyon JY, Wee WR, Park SG. Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol* 2017;95:e230-5.
- [124] Kuo CY, Huang YC, Lin KJ, Tsai TY. Vitamin D deficiency is associated with severity of dry eye symptoms and primary sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci Vitaminol* 2020;66:386-8.
- [125] Liu J, Dong Y, Wang Y. Vitamin D deficiency is associated with dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2020;98:749-54.
- [126] Askari G, Rafie N, Miraghajani M, Heidari Z, Arab A. Association between vitamin D and dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Contact Lens Anterior Eye* 2020;43:418-25.
- [127] Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 2014;94:739-77.
- [128] Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, Kawakita T, Tsubota K. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. *PLoS One* 2010;5:e9911.
- [129] Sonobe H, Ogawa Y, Yamada K, Shimizu E, Uchino Y, Kamoi M, et al. A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients. *Ocul Surf* 2019;17:160-6.
- [130] Bamdad S, Owji N, Bolikheir A. Association between advanced keratoconus and serum levels of zinc, calcium, magnesium, iron, copper, and selenium. *Cornea* 2018;37:1306-10.
- [131] Jeguier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:115-23.
- [132] Murray B. Hydration and physical performance. *J Am Coll Nutr* 2007;26: 542S-8S.
- [133] Masento NA, Golightly M, Field DT, Butler LT, van Reekum CM. Effects of hydration status on cognitive performance and mood. *Br J Nutr* 2014;111: 1841-52.
- [134] Palma L, Marques LT, Bujan J, Rodrigues LM. Dietary water affects human skin hydration and biomechanics. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:413-21.
- [135] Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutr Rev* 2010;68:439-58.
- [136] Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaelpour M, et al. Tear fluid osmolality as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1590-7.
- [137] Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6622-7.
- [138] Osei KA, Ovenseri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci* 2014;91:171-7.
- [139] Nguyen L, Magno MS, Utheim TP, Jansoniuss NM, Hammond CJ, Vehofo J. The relationship between habitual water intake and dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2023;101:65-73.
- [140] Yeo S, Tong L. Coping with dry eyes: a qualitative approach. *BMC Ophthalmol* 2018;18:8.
- [141] Alves M. TFOS Lifestyle: Impact of environmental challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [142] Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals. *JAMA Intern Med* 2016;176:1705-6.
- [143] Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:127-47.
- [144] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski E, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284-333.
- [145] Bank MS. The mercury science-policy interface: history, evolution and progress of the Minamata Convention. *Sci Total Environ* 2020;722:137832.
- [146] Mousavi SE, Delgado-Saborit JM, Adivi A, Pauwels S, Godderis L. Air pollution and endocrine disruptors induce human microbiome imbalances: a systematic review of recent evidence and possible biological mechanisms. *Sci Total Environ* 2022;816:151654.
- [147] Stanaway IB, Wallace JC, Shojai A, Griffith WC, Hong S, Wilder CS, et al. Human oral buccal microbiomes are associated with farmworker status and azinphos-methyl agricultural pesticide exposure. *Appl Environ Microbiol* 2017;83.
- [148] Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Garcia-Arevalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355:201-7.
- [149] Wang J, She C, Li Z, Tang N, Xu L, Liu Z, et al. In vitro impact of bisphenol A on maturation and function of monocyte-derived dendritic cells in patients with primary Sjogren's syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020;42:28-36.
- [150] Pontelli RCN, Rocha BA, Garcia DM, Pereira LA, Souza MCO, Barbosa Jr F, et al. Endocrine disrupting chemicals associated with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2020;18:487-93.
- [151] Sullivan DA. TFOS Lifestyle: Impact of cosmetics on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [152] Canadas P, Lantigua Y, Enriquez-de-Salamanca A, Fernandez I, Pastor-Idoate S, Sobas EM, et al. Ocular surface pathology in patients suffering from mercury intoxication. *Diagnostics* 2021:11.
- [153] Chung SH, Myong JP. Are higher blood mercury levels associated with dry eye symptoms in adult Koreans? A population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e010985.
- [154] Jung SJ, Lee SH. Association between three heavy metals and dry eye disease in Korean adults: results of the Korean national health and nutrition examination survey. *Kor J Ophthalmol* 2019;33:26-35.
- [155] Han K, Ju MJ, Kim DH, Choi YH. Environmental exposures to lead, cadmium, and mercury and pterygium in Korean adults. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29: 55058-68.
- [156] Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology* 2012;119: 965-71.
- [157] Simsek C, Kojima T, Dogru M, Tanaka M, Takano Y, Wakamatsu T, et al. The early effects of alcohol consumption on functional visual acuity, tear functions, and the ocular surface. *Eye Contact Lens* 2021;47:20-6.
- [158] You YS, Qu NB, Yu XN. Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1487-92.
- [159] Magno MS, Daniel T, Morthen MK, Snieder H, Jansoniuss N, Utheim TP, et al. The relationship between alcohol consumption and dry eye. *Ocul Surf* 2021;21:87-95.
- [160] Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addiction Biol* 2004;9:195-204.
- [161] Pasko P, Rodacki T, Domagala-Rodacka R, Palimonka K, Marcinkowska M, Owczarek D. Second generation H1 - antihistamines interaction with food and alcohol-A systematic review. *Biomed Pharmacother* 2017;93:27-39.
- [162] Galor A. TFOS Lifestyle: Impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [163] Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods* 2019;29:389-96.
- [164] Baranowska-Wojcik E, Szwajgier D, Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health-a review. *Biol Trace Elem Res* 2020;193:118-29.
- [165] Cox S, Sandall A, Smith I, Rossi M, Whelan K. Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutr Rev* 2021;79:726-41.
- [166] Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, et al. Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 2012;119:972-8.
- [167] Magno MS, Utheim TP, Morthen MK, Snieder H, Jansoniuss NM, Hammond CJ, et al. The relationship between caffeine intake and dry eye disease. *Cornea* 2023; 42:186-93.
- [168] Jeong KJ, Choi JG, Park EJ, Kim HE, Yoo SM, Park SG. Relationship between dry eye syndrome and frequency of coffee consumption in Korean adults: korea national health and nutrition examination survey V, 2010-2012. *Korean J Fam Med* 2018;39:290-4.

- [169] Wang MTM, Muntz A, Mamidi B, Wolffsohn JS, Craig JP. Modifiable lifestyle risk factors for dry eye disease. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101409.
- [170] Alshamrani AA, Almousa AS, Almulhim AA, Alafaleq AA, Alosaimi MB, Alqahtani AM, et al. Prevalence and risk factors of dry eye symptoms in a Saudi arabian population. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24:67-73.
- [171] Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229-32.
- [172] Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, et al. Risk factors for severe dry eye disease: crowdsourced research using DryEyeRhythm. *Ophthalmology* 2019;126:766-8.
- [173] Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369-73.
- [174] Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85:668-74.
- [175] Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
- [176] Jimenez R, Molina R, Redondo B, Vera J. Effects of caffeine intake on the biomechanical properties of the cornea: a placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study in low caffeine consumers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:2449-58.
- [177] Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, et al. Collagen supplementation for skin health: a mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:2820-9.
- [178] Choi FD, Sung CT, Jubasz ML, Mesinkovsk NA. Oral collagen supplementation: a systematic review of dermatological applications. *J Drugs Dermatol* 2019;18:9-16.
- [179] de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2021;60:1449-61.
- [180] Garcia-Coronado JM, Martinez-Olivera L, Elizondo-Omana RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendoza LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop* 2019;43:531-8.
- [181] Khatri N, Naughton RJ, Clifford T, Harper LD, Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids* 2021;53:1493-506.
- [182] Bannion M, Scheule B. *Introductory foods*. Pearson; 2010.
- [183] Liu X, Gao C, Liu X, Gao T. Efficacy and safety of tripterygium glycosides for Graves ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18242.
- [184] Li H, Zheng P, Min J, Zhang Y, Wang W, Zhang J, et al. A prospective randomized controlled clinical trial of Pingmi Decoction combined with acupuncture in the treatment of non-active thyroid-related ophthalmopathy. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23734.
- [185] Chang YH, Lin HJ, Li WC. Clinical evaluation of the traditional Chinese prescription Chi-Ju-Di-Huang-Wan for dry eye. *Phytother Res* 2005;19:349-54.
- [186] Wu SQ, Dai Q, Xu JL, Sheng WY, Xu QB, Zhong LY. Combined effect of traditional Chinese and Western medicine on inflammatory factors in patients with diabetes-induced xerophthalmia. *Genet Mol Res* 2016;15.
- [187] Nagaki Y, Hayasaka S, Hayasaka Y, Kadoi C, Sekiya N, Terasawa K, et al. Effects of goshajinkigan on corneal sensitivity, superficial punctate keratopathy and tear secretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Chin Med* 2003;31:103-9.
- [188] Ahmed S, Sulaiman SA, Baig AA, Ibrahim M, Liaqat S, Fatima S, et al. Honey as a potential natural antioxidant medicine: an insight into its molecular mechanisms of action. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:8367846.
- [189] Albietsz JM, Schmid KL. Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (*Leptospermum* species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2017;100:603-15.
- [190] Craig JP, Cruzat A, Chesung IMY, Watters GA, Wang MTM. Randomized masked trial of the clinical efficacy of MGO Manuka Honey microemulsion eye cream for the treatment of blepharitis. *Ocul Surf* 2020;18:170-7.
- [191] Craig JP, Wang MTM, Ganesalingam K, Rupenthal ID, Swift S, Loh CS, et al. Randomised masked trial of the clinical safety and tolerability of MGO Manuka Honey eye cream for the management of blepharitis. *BMJ Open Ophthalmol* 2017;1:e000066.
- [192] Li AL, Li SL, Kam KW, Young AL. Randomised assessor-masked trial evaluating topical manuka honey (Optimel) in treatment of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2022;106:777-80.
- [193] Malhotra R, Ziahosseini K, Poitelea C, Litwin A, Sagili S. Effect of manuka honey on eyelid wound healing: a randomized controlled trial. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33:268-72.
- [194] Salehi A, Jabbarzade S, Neurmohammadi M, Kheiri S, Rafeian-Kopaei M. A double blind clinical trial on the efficacy of honey drop in vernal keratoconjunctivitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:287540.
- [195] Tan J, Jia T, Liao R, Stapleton F. Effect of a formulated eye drop with *Leptospermum* spp honey on tear film properties. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1373-7.
- [196] Wong D, Albietsz JM, Tran H, Du Toit C, Li AH, Yun T, et al. Treatment of contact lens related dry eye with antibacterial honey. *Contact Lens Anterior Eye* 2017;40:389-93.
- [197] Nejabat M, Soltanzadeh K, Yasemi M, Daneshamouz S, Akbarizadeh AR, Heydari M. Efficacy of honey-based ophthalmic formulation in patients with corneal ulcer: a randomized clinical trial. *Curr Drug Discov Technol* 2021;18:457-62.
- [198] Inoue S, Kawashima M, Hisamura R, Imada T, Izuta Y, Nakamura S, et al. Clinical evaluation of a royal jelly supplementation for the restoration of dry eye: a prospective randomized double blind placebo controlled study and an experimental mouse model. *PLoS One* 2017;12:e0169069.
- [199] Rajan TV, Tennen H, Lindquist RL, Cohen I, Clive J. Effect of ingestion of honey on symptoms of rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:198-203.
- [200] Saarinen K, Jantunen J, Haahtela T. Birch pollen honey for birch pollen allergy—a randomized controlled pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:160-6.
- [201] Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary supplementation with a combination of lactoferrin, fish oil, and *Enterococcus faecium* WB2000 for treating dry eye: a rat model and human clinical study. *Ocul Surf* 2016;14:255-63.
- [202] Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella PJ, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e591-7.
- [203] Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:589-97.
- [204] Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, Rigal D, Dubray C, Lichon JL, et al. Antioxidants intake and dry eye syndrome: a crossover, placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:337-42.
- [205] Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 2007;114:2366-7.
- [206] Higuchi A, Inoue H, Kaneko Y, Oonishi E, Tsubota K. Selenium-binding lactoferrin is taken into corneal epithelial cells by a receptor and prevents corneal damage in dry eye model animals. *Sci Rep* 2016;6:36903.
- [207] Cao J, Su Y, Chen Z, Ma C, Xiong W. The risk factors for Graves' ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260:1043-54.
- [208] Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Is selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases justified? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:348-55.
- [209] Yu MG, Faltado A, Acampado LR. Efficacy of selenium supplementation on autoantibody titers in Graves' ophthalmopathy. *Philippine J Intern Med* 2017;55:1.
- [210] Winther KH, Papini E, Attanasio R, Negro R, Hegedus LA. European thyroid association survey on the use of selenium supplementation in hashimoto's thyroiditis. *Eur Thyroid J* 2018;9:99-105. 2020.
- [211] Park J, Yoo YS, Shin E, Han G, Shin K, Lim DH, et al. Effects of the re-esterified triglyceride (rTG) form of omega-3 supplements on dry eye following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1504-9.
- [212] Jo YJ, Lee JS. Effects of dietary high dose DHA omega-3 supplement in dry eye with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 2021;14:1700-6.
- [213] Maccasi MB. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-56.
- [214] Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013;6:811-6.
- [215] Bhargava R, Kumar P, Arora Y. Short-term omega 3 fatty acids treatment for dry eye in young and middle-aged visual display terminal users. *Eye Contact Lens* 2016;42:231-6.
- [216] Bhargava R, Chandra M, Bansal U, Singh D, Ranjan S, Sharma S. A randomized controlled trial of omega 3 fatty acids in rosacea patients with dry eye symptoms. *Curr Eye Res* 2016;41:1274-80.
- [217] Malhotra C, Singh S, Chakma P, Jain AK. Effect of oral omega-3 Fatty Acid supplementation on contrast sensitivity in patients with moderate meibomian gland dysfunction: a prospective placebo-controlled study. *Cornea* 2015;34:637-43.
- [218] Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K. Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects: randomized controlled trial. *Biomed Res* 2013;34:215-20.
- [219] Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013;120:2191-6.
- [220] Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Effect of oral Re-esterified omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea* 2016;35:1185-91.
- [221] Larmo PS, Jarvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr* 2010;140:1462-8.
- [222] Sheppard Jr JD, Singh R, McClellan AJ, Weikert MP, Scoper SV, Joly TJ, et al. Long-term supplementation with n-6 and n-3 PUFAs improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a randomized double-blind clinical trial. *Cornea* 2013;32:1297-304.
- [223] Ng A, Woods J, Jahn T, Jones LW, Sullivan Ritter J. Effect of a novel omega-3 and omega-6 fatty acid supplement on dry eye disease: a 3-month randomized controlled trial. *Optom Vis Sci* 2022;99:67-75.
- [224] Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4474-9.
- [225] Barabino S, Rolando M, Camicione P, Ravera G, Zanardi S, Giuffrida S, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101.

- [226] Manthorpe R, Hagen Petersen S, Ju Prause. Primary Sjogren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A double-blind cross-over investigation. *Rheumatol Int* 1984; 4:165-7.
- [227] Oxholm P, Manthorpe R, Ju Prause, Horrobin D. Patients with primary Sjogren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scand J Rheumatol* 1986;15:103-8.
- [228] Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LT, Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31:72-9.
- [229] Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Contact Lens Anterior Eye* 2008;31:141-6. ; quiz 70.
- [230] Oydanich M, Maguire MG, Pistilli M, Hamrah P, Greiner JV, Lin MC, et al. Effects of omega-3 supplementation on exploratory outcomes in the dry eye assessment and management study. *Ophthalmology* 2020;127:136-8.
- [231] Roy NS, Yu Y, Ying GS, Maguire MG, Asbell PA, Group DS. Effect of omega-3 on HLA-DR expression by conjunctival cells and tear cytokine concentrations in the dry eye assessment and management study. *Eye Contact Lens* 2022;48:384-90.
- [232] Elhamaky TR. Efficacy of omega-3 fatty acids and punctal plugs in the prevention of isotretinoin-associated ocular surface disease. *Eur J Ophthalmol* 2021;31: 2339-45.
- [233] Christen WG, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Bubus V, et al. Efficacy of marine omega-3 fatty acid supplementation vs placebo in reducing incidence of dry eye disease in healthy us adults: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2022;140:707-14.
- [234] James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 343S-8S.
- [235] Bistrian BR. n-3 fatty acid supplementation and dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;379:690-1.
- [236] Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, Kuban-Jankowska A, Marino Gammazza A, Knap N, et al. Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- [237] Britten-Jones AC, Kamel JT, Roberts LJ, Braat S, Craig JP, MacIsaac RJ, et al. Investigating the neuroprotective effect of oral omega-3 fatty acid supplementation in type 1 diabetes (nPROOPS1): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes* 2021;70:1794-806.
- [238] Zhang AC, De Silva MEB, MacIsaac RJ, Roberts L, Kamel J, Craig JP, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid oral supplements for improving peripheral nerve health: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2020;78:323-41.
- [239] Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, et al. Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses. *Faseb J* 2019;33: 3392-403.
- [240] Hirakata T, Yokomizo T, Matsuda A. The roles of omega-3 fatty acids and resolvins in allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19: 517-25.
- [241] Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:35C-43C.
- [242] Krupa K, Fritz K, Parmar M. Omega-3 fatty acids. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
- [243] Watson PD, Joy PS, Nkonde C, Hessen SE, Karalis DG. Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel-versus-aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;104: 1052-4.
- [244] Akintoye E, Sethi P, Harris WS, Thompson PA, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Fish oil and perioperative bleeding. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004584.
- [245] Begtrup KM, Krag AE, Hvas AM. No impact of fish oil supplements on bleeding risk: a systematic review. *Dan Med J* 2017;64:A5366.
- [246] Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132-41.
- [247] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J* 2012;10(7):2815.
- [248] Zhang AC, Singh S, Craig JP, Downie LE. Omega-3 fatty acids and eye health: opinions and self-reported practice behaviors of optometrists in Australia and New Zealand. *Nutrients* 2020;12.
- [249] Zhang AC, Downie LE. Preliminary validation of a food frequency questionnaire to assess long-chain omega-3 fatty acid intake in eye care practice. *Nutrients* 2019;11.
- [250] Saunders AV, Davis BC, Garg ML. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *Med J Aust* 2013;199:S22-6.
- [251] McMonnies CW. Can dietary approaches to the treatment of dry eye disease be improved? *Ocul Surf* 2019;17:370-1.
- [252] Jiang TA. Health benefits of culinary herbs and spices. *J AOAC Int* 2019;102: 395-411.
- [253] Pescosolido N, Giannotti R, Plateroti AM, Pascarella A, Nebbioso M. Curcumin: therapeutic potential in ophthalmology. *Planta Med* 2014;80:249-54.
- [254] Liu XF, Hao JL, Xie T, Muliktar NJ, Zhang W, Malik TH, et al. Curcumin, A potential therapeutic candidate for anterior segment eye diseases: a review. *Front Pharmacol* 2017;8:66.
- [255] Radomska-Lesniowska DM, Osiecka-Iwan A, Hyc A, Gozdz A, Dabrowska AM, Skopinski P. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases. *Cent Eur J Immunol* 2019;44:181-9.
- [256] Bian F, Zhang MC, Zhu Y. Inhibitory effect of curcumin on corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Ophthalmologica* 2008;222:178-86.
- [257] Pradhan N, Guha R, Chowdhury S, Nandi S, Konar A, Hazra S. Curcumin nanoparticles inhibit corneal neovascularization. *J Mol Med (Berl)* 2015;93: 1095-106.
- [258] Zhang YK, Li JM, Qin L. Suppression of corneal neovascularization by curcumin via inhibition of Wnt/beta-catenin pathway activation. *Int J Ophthalmol* 2017;10: 1791-7.
- [259] Guo C, Li M, Qi X, Lin G, Cui F, Li F, et al. Intranasal delivery of nanomicelle curcumin promotes corneal epithelial wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice. *Sci Rep* 2016;6:29753.
- [260] Chung SH, Choi SH, Choi JA, Chuck RS, Joo CK. Curcumin suppresses ovalbumin-induced allergic conjunctivitis. *Mol Vis* 2012;18:1966-72.
- [261] Chao SC, Hu DN, Roberts J, Shen X, Lee CY, Nien CW, et al. Inhibition effect of curcumin on UVB-induced secretion of pro-inflammatory cytokines from corneal limbus epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2017;10:827-33.
- [262] Zhang M, Bian F, Wen C, Hao N. Inhibitory effect of curcumin on proliferation of human pterygium fibroblasts. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2007;27: 339-42.
- [263] Guo SP, Chang HC, Lu LS, Liu DZ, Wang TJ. Activation of kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element pathway by curcumin enhances the anti-oxidative capacity of corneal endothelial cells. *Biomed Pharmacother* 2021;141:11834.
- [264] Sagioglu T, Kanter M, Yagci MA, Sezer A, Erboğa M. Protective effect of curcumin on cyclosporin A-induced endothelial dysfunction, antioxidant capacity, and oxidative damage. *Toxicol Ind Health* 2014;30:316-27.
- [265] Radkar P, Lakshmanan PS, Mary JJ, Chaudhary S, Durairaj SK. A novel multi-ingredient supplement reduces inflammation of the eye and improves production and quality of tears in humans. *Ophthalmol Ther* 2021;10:581-99.
- [266] Muz OE, Orhan C, Erten F, Tuzcu M, Ozercan IH, Singh P, et al. A novel integrated active herbal formulation ameliorates dry eye syndrome by inhibiting inflammation and oxidative stress and enhancing glycosylated phosphoproteins in rats. *Pharmaceuticals* 2020;13.
- [267] Kurien BT, Harris VM, Quadri SM, Coutinho-de Souza F, Cavett J, Moyer A, et al. Significantly reduced lymphadenopathy, salivary gland infiltrates and proteinuria in MRL-*lpr/lpr* mice treated with ultrasonable curcumin/turmeric: increased survival with curcumin treatment. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000114.
- [268] Kabeeross J, Sandhya P, Kurien BT, Scofield RH, Danda D. In vitro effects of curcumin on proinflammatory cytokines and expression of their genes in minor salivary gland tissue of patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2022;42: 545-51.
- [269] Rolando M, Valente C. Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome: results of a clinical study. *BMC Ophthalmol* 2007;7:5.
- [270] Barabino S, Rolando M, Nardi M, Bonini S, Aragona P, Traverso CE. The effect of an artificial tear combining hyaluronic acid and tamarind seeds polysaccharide in patients with moderate dry eye syndrome: a new treatment for dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:173-8.
- [271] Babamohamadi H, Nobahar M, Razi J, Ghorbani R. Comparing vitamin A and moist chamber in preventing ocular surface disorders. *Clin Nurs Res* 2018;27: 714-29.
- [272] Gilbard JP, Huang AJ, Beldegrun R, Lee JS, Rossi SR, Gray KL. Open-label crossover study of vitamin A ointment as a treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1989;96:244-6.
- [273] Katz J, West Jr KP, Khattry SK, Thapa MD, LeClerq SC, Pradhan EK, et al. Impact of vitamin A supplementation on prevalence and incidence of xerophthalmia in Nepal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2577-83.
- [274] Mariath JG, Lima MC, Santos LM. Vitamin A activity of buriti (*Mauritia vinifera* Mart) and its effectiveness in the treatment and prevention of xerophthalmia. *Am J Clin Nutr* 1989;49:849-53.
- [275] Pirie A, Anbunathan P. Early serum changes in severely malnourished children with corneal xerophthalmia after injection of water-miscible vitamin A. *Am J Clin Nutr* 1981;34:34-40.
- [276] Sommer A, Muhilal, Tarwotjo I, Djunaedi E, Glover J. Oral versus intramuscular vitamin A in the treatment of xerophthalmia. *Lancet* 1980;1:557-9.
- [277] Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-13. e3.
- [278] Djunaedi E, Sommer A, Pandji A, Kusdiono, Taylor HR. Impact of vitamin A supplementation on xerophthalmia. A randomized controlled community trial. *Arch Ophthalmol* 1988;106:218-22.
- [279] Alanazi SA, El-Hiti GA, Al-Baloud AA, Alfarhan MI, Al-Shahrani A, Albakri AA, et al. Effects of short-term oral vitamin A supplementation on the ocular tear film in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2019;13:599-604.
- [280] Sommer A, Emran N, Tamba T. Vitamin A-responsive punctate keratopathy in xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1979;87:330-3.
- [281] Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5.
- [282] Yang J, Liu Y, Xu Y, Li X, Fu J, Jiang X, et al. A new approach of ocular nebulization with vitamin B12 versus oxytocin for the treatment of dry eye disease: an in vivo confocal microscopy study. *Drug Des Dev Ther* 2019;13: 2381-91.
- [283] Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, Giuffrida S, Sangalli G, Traverso CE, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:425-30.

- [284] Wolpert LE, Snieder H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. Medication use and dry eye symptoms: a large, hypothesis-free, population-based study in The Netherlands. *Ocul Surf* 2021;22:1-12.
- [285] Peponis V, Papathanasiou M, Kapranou A, Magkou C, Tylligada A, Melidonis A, et al. Protective role of oral antioxidant supplementation in ocular surface of diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1369-73.
- [286] Bae SH, Shin YJ, Kim HK, Hyon JY, Wee WR, Park SG. Vitamin D supplementation for patients with dry eye syndrome refractory to conventional treatment. *Sci Rep* 2016;6:33083.
- [287] Yang CH, Albiets J, Harkin DG, Kimlin MG, Schmid KL. Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:69-76.
- [288] Hwang JS, Lee YP, Shin YJ. Vitamin D enhances the efficacy of topical artificial tears in patients with dry eye disease. *Cornea* 2019;38:304-10.
- [289] McMurray DN, Rey H, Casazza LJ, Watson RR. Effect of moderate malnutrition on concentrations of immunoglobulins and enzymes in tears and saliva of young Colombian children. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1944-8.
- [290] Sullivan D, Soo C, Allansmith M. Severe protein malnutrition: impact on tear IgA levels during development and aging. *Ocular Immunology Today Elsevier Science Publishers*; 1990. p. 325-8.
- [291] Sullivan DA, Vaerman JP, Soo C. Influence of severe protein malnutrition on rat lacrimal, salivary and gastrointestinal immune expression during development, adulthood and ageing. *Immunology* 1993;78:308-17.
- [292] Watson RR, McMurray DN, Martin P, Reyes MA. Effect of age, malnutrition and renutrition on free secretory component and IgA in secretions. *Am J Clin Nutr* 1995;42:281-8.
- [293] Setnick J. Micronutrient deficiencies and supplementation in anorexia and bulimia nervosa: a review of literature. *Nutr Clin Pract* 2010;25:137-42.
- [294] Black DW, Grant JE. DSM-5 guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014.
- [295] Abraham SF, Banks CN, Beaumont PJ. Eye signs in patients with anorexia nervosa. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:55-7.
- [296] Gaudiani JL, Braverman JM, Mascolo M, Mehler PS. Lagophthalmos in severe anorexia nervosa: a case series. *Arch Ophthalmol* 2012;130:928-30.
- [297] Agrawal M, Yadav P, Kumari R, Chander R. Eyelid petechiae as a window to relapse in a case of purging-type anorexia nervosa. *Indian J Psychiatr* 2019;61:101-2.
- [298] Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:370.
- [299] Garzon DL, Kempker T, Piel P. Primary care management of food allergy and food intolerance. *Nurs Pract* 2011;36:34-40.
- [300] Azero R. Food additives intolerance: does it present as perennial rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:25-9.
- [301] Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
- [302] Nowak-Wegryn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114-24.
- [303] Fauquet JL. Food allergy and ocular surface. *Acta Ophthalmol* 2014;92:0.
- [304] Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:5.
- [305] Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1): S3.
- [306] Prokopich CL, Lee-Poy M, Kim H. Interprofessional management of allergic conjunctivitis. *Can J Optom* 2018;80:11-27.
- [307] Wang CS, Wang J, Zhang X, Zhang L, Zhang HP, Wang L, et al. Is the consumption of fast foods associated with asthma or other allergic diseases? *Respirology* 2018; 23:901-13.
- [308] Buettner D, Skemp S. Blue zones: lessons from the world's longest lived. *Am J Lifestyle Med* 2016;10:318-21.
- [309] Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Hu FB. Potato and French fry consumption and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 284-90.
- [310] Azzam A. Is the world converging to a 'Western diet. *Publ Health Nutr* 2021;24: 309-17.
- [311] Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61-7.
- [312] Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol* 2006;164:1085-93.
- [313] Crawford MA. Diet and cancer and heart disease. *Nutr Health* 2013;22:67-78.
- [314] Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Front Immunol* 2017;8:838.
- [315] Bu J, Zhang M, Wu Y, Jiang N, Guo Y, He X, et al. High-fat diet induces inflammation of meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:13.
- [316] He X, Zhao Z, Wang S, Kang J, Zhang M, Bu J, et al. High-fat diet-induced functional and pathologic changes in lacrimal gland. *Am J Pathol* 2020;190: 2387-402.
- [317] Jiao H, Lim AS, Fazio Coles TE, McQuade RM, Furness JB, Chinnery HR. The effect of high-fat diet-induced metabolic disturbance on corneal neuroimmune features. *Exp Eye Res* 2020;201:108298.
- [318] Wu Y, Wu J, Bu J, Tang L, Yang Y, Ouyang W, et al. High-fat diet induces dry eye-like ocular surface damages in murine. *Ocul Surf* 2020;18:267-76.
- [319] Kang K, Zhou Q, McGinn L, Nguyen T, Luo Y, Djallilian A, et al. High fat diet induced gut dysbiosis alters corneal epithelial injury response in mice. *Ocul Surf* 2022;23:49-59.
- [320] Trichopoulos A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandalwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* 2014;12: 112.
- [321] Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health* 2013;42: 449-57.
- [322] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-646. 2019.
- [323] Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2014;135:1884-97.
- [324] Buckland G, Gonzalez CA. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. *Br J Nutr* 2015;113(Suppl 2):S94-101.
- [325] Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:315-27.
- [326] Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr, Metab Immune Disord: Drug Targets* 2014;14:245-54.
- [327] Machowicz A, Hall I, de Pablo P, Raur S, Richards A, Higham J, et al. Mediterranean diet and risk of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 (Suppl 126):216-21.
- [328] Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibanez N, Garcia-Molina I, Bueno-Cavanillas A. Effectiveness of mediterranean diet implementation in dry eye parameters: a study of PREDIMED-PLUS trial. *Nutrients* 2020;12.
- [329] Galor A, Gardener H, Pouey B, Feuer W, Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and vitamin D levels on Dry Eye syndrome. *Cornea* 2014;33: 437-41.
- [330] Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, et al. Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment. *Lancet Global Health* 2015;3:e132-42.
- [331] Blum LS, Peltó GH, Peltó PJ. Coping with a nutrient deficiency: cultural models of vitamin A deficiency in northern Niger. *Med Anthropol* 2004;23:195-227.
- [332] Le Francois P, Chevassus-Agnes S, Benefice E, Dyck JL, Maire B, Parent G, et al. Vitamin A status of populations in three West African countries. *Int J Vitam Nutr Res* 1980;50:352-63.
- [333] Schemann JF, Banou AA, Guindo A, Joret V, Traore L, Malvy D. Prevalence of undernutrition and vitamin A deficiency in the Dogon Region, Mali. *J Am Coll Nutr* 2002;21:381-7.
- [334] Misra A, Khurana L, Isharwal S, Bhardwaj S. South Asian diets and insulin resistance. *Br J Nutr* 2009;101:465-73.
- [335] Sariri R, Varasteh A, Sajedi RH. Effect of Ramadan fasting on tear proteins. *Acta Med* 2010;53:147-51.
- [336] Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, Gedik S, Okudan S. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. *Eye Contact Lens* 2014;40:239-42.
- [337] Sedaghat MR, Heravian J, Askarizadeh F, Jabbarvand M, Nematy M, Rakhshandadi T, et al. Investigation of the effects of Islamic fasting on ocular parameters. *J Curr Ophthalmol* 2017;29:287-92.
- [338] Kayikcioglu O, Erkin EF, Erakgun T. The influence of religious fasting on basal tear secretion and tear break-up time. *Int Ophthalmol* 1998;22:67-9.
- [339] Armstrong BK, Coc IR, Agarwal P, Smith S, Navon S. Association of Ramadan daytime fasting with ocular surface inflammation and dry eye. *Int Ophthalmol* 2019;39:2857-63.
- [340] Jurkunas UV, Jakobiec FA, Shin J, Zakka FR, Michaud N, Jethva R. Reversible corneal epitheliopathy caused by vitamin B12 and folate deficiency in a vegan with a genetic mutation: a new disease. *Eye* 2011;25:1512-4.
- [341] Hsu HY, Tsai IL, Kuo LL, Tsai CY, Liou SW, Woung LC. Herpetic keratouveitis mixed with bilateral Pseudomonas corneal ulcers in vitamin A deficiency. *J Formos Med Assoc* 2015;114:184-7.
- [342] Colev M, Engel H, Mayers M, Markowitz M, Cahill L. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr* 2004;43:107-9.
- [343] Singh M, Sugathan PS, Bhujwala RA. Human colostrum for prophylaxis against sticky eyes and conjunctivitis in the newborn. *J Trop Pediatr* 1982;28:35-7.
- [344] Verd S. Switch from antibiotic eye drops to instillation of mother's milk drops as a treatment of infant epiphora. *J Trop Pediatr* 2007;53:68-9.
- [345] Baynham JT, Moorman MA, Donnellan C, Cevallos V, Keenan JD. Antibacterial effect of human milk for common causes of paediatric conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97:377-9.
- [346] Ghaemi S, Navaei P, Rahimirad S, Behjati M, Kelishadi R. Evaluation of preventive effects of colostrum against neonatal conjunctivitis: a randomized clinical trial. *J Educ Health Promot* 2014;3:63.
- [347] Karcz K, Walkowiak M, Makuch J, Olejnik I, Krolak-Olejnik B. Non-nutritional use of human milk Part 1: a survey of the use of breast milk as a therapy for mucosal infections of various types in Poland. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16.
- [348] Ramsey KH, Poulsen CE, Motiu PP. The in vitro antimicrobial capacity of human colostrum against Chlamydia trachomatis. *J Reprod Immunol* 1998;38:155-67.
- [349] Chaumeil C, Liotet S, Kogbe O. Treatment of severe eye dryness and problematic eye lesions with enriched bovine colostrum lactoserum. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350:595-9.

- [350] Sugimura T, Seo T, Terasaki N, Ozaki Y, Rikitake N, Okabe R, et al. Efficacy and safety of breast milk eye drops in infants with eye discharge. *Acta Paediatr* 2021; 110:1322-9.
- [351] Penco A, Barbi E. We are not ready to use breast milk eye drops for infants with eye discharges. *Acta Paediatr* 2021;110:2472.
- [352] Saravanan C, Cao Z, Kumar J, Qiu J, Plaut AG, Newburg DS, et al. Milk components inhibit *Acanthamoeba*-induced cytopathic effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1010-5.
- [353] Buccolo C, Musumeci M, Salomone S, Romano GL, Leggio GM, Gagliano C, et al. Effects of topical fucosyl-lactose, a milk oligosaccharide, on dry eye model: an example of nutraceutical candidate. *Front Pharmacol* 2015;6:280.
- [354] Diego JL, Bidikov L, Pedler MG, Kennedy JB, Quiroz-Mercado H, Gregory DG, et al. Effect of human milk as a treatment for dry eye syndrome in a mouse model. *Mol Vis* 2016;22:1095-102.
- [355] Asena L, Suveren EH, Karabay G, Dursun Altinors D. Human breast milk drops promote corneal epithelial wound healing. *Curr Eye Res* 2017;42:506-12.
- [356] Ulkonmwan C, Okolo O, Kayoma D, Ese-Onakwehor J. Complications of breast milk application to the infected eye. *Niger J Ophthalmol* 2009;17.
- [357] Nocerino R, Bedogni G, Carucci I, Cosenza L, Cazzato A, Gasbarrini G, Paparo L, et al. The impact of formula choice for the management of pediatric cow's milk allergy on the occurrence of other allergic manifestations: the atopic march cohort study. *J Pediatr* 2021;232:183-91. e3.
- [358] Lindeberg S. Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *Am J Hum Biol* 2012;24:110-5.
- [359] García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueiras-Fraguas F, et al. Nutritional components in western diet versus mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients* 2021;13:699.
- [360] Montalto M, D'onofrio F, Gallo A, Cazzato A, Gasbarrini G. Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements* 2009;3:30-4.
- [361] Chen G, Chen ZM, Fan XY, Jin YL, Li X, Wu SR, et al. Gut-brain-skin Axis in psoriasis: a review. *Dermatol Ther* 2021;11:25-38.
- [362] Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S, Bartolino S, dell'Orto R, Costagliola C. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med* 2021;53: 750-61.
- [363] Rinninella E, Raouf P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7.
- [364] Moon J, Choi SH, Yoon CH, Kim MK. Gut dysbiosis is prevailing in Sjogren's syndrome and is related to dry eye severity. *PLoS One* 2020;15:e0229029.
- [365] Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* 2016;39: 1-12.
- [366] Bajjanka O, Tan Y, Abdelhalim KA, Ozdemir G, Qiu X. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. *Amb Express* 2020;10:130.
- [367] Kumar PS. Microbial dysbiosis: the root cause of periodontal disease. *J Periodontol* 2021;92:1079-87.
- [368] Lees CW. Environmental stimuli and gut inflammation via dysbiosis in mouse and man. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:715-6.
- [369] Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J, Pflugfelder SC, Britton RA, de Paiva CS. The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjogren Syndrome. *Ocul Surf* 2020;18:335-44.
- [370] Cavuoto KM, Banerjee S, Galor A. Relationship between the microbiome and ocular health. *Ocul Surf* 2019;17:384-92.
- [371] Liu J, Wu M, He J, Xiao C, Xue Y, Fu T, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of gut microbiota impairs corneal nerve regeneration by affecting CCR2-negative macrophage distribution. *Am J Pathol* 2018;188:2786-99.
- [372] Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010;32:815-27.
- [373] Baim AD, Movahedan A, Faraog AV, Skondra D. The microbiome and ophthalmic disease. *Exp Biol Med* 2019;244:419-29.
- [374] Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28: 687-702.
- [375] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41.
- [376] Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med* 2019;216:20-40.
- [377] Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012;30:149-73.
- [378] Cione E, Fazio A, Curcio R, Tucci P, Lauria G, Cappello ARR, et al. Resistant starches and non-communicable disease: a focus on mediterranean diet. *Foods* 2021;10:2062.
- [379] Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients* 2021;13: 2028.
- [380] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107: 14691-6.
- [381] Redondo-Useros N, Nova E, Gonzalez-Zancada N, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients* 2020;12: 1776.
- [382] Barr T, Helms C, Grant K, Messaoudi I. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:242-51.
- [383] Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G966-78.
- [384] Ames NJ, Barb JJ, Schuebel K, Mudra S, Meeks BK, Tuason RTS, et al. Longitudinal gut microbiome changes in alcohol use disorder are influenced by abstinence and drinking quantity. *Gut Microb* 2020;11:1608-31.
- [385] Rodríguez-Delgado M-A, González-Hernández G, Conde-González J-Ea, Pérez-Trujillo J-P. Principal component analysis of the polyphenol content in young red wines. *Food Chem* 2002;78:523-32.
- [386] Barroso E, Muñoz-González I, Jiménez E, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV, Pelaez C, et al. Phylogenetic profile of gut microbiota in healthy adults after moderate intake of red wine. *Mol Nutr Food Res* 2017;61:1600620.
- [387] Cuervo A, Reyes-Gavilán CG, Ruas-Madiedo P, Lopez P, Suarez A, Gueimonde M, et al. Red wine consumption is associated with fecal microbiota and malondialdehyde in a human population. *J Am Coll Nutr* 2015;34:135-41.
- [388] Berendsen RL, Pieterse CM, Bakker PA. The rhizosphere microbiome and plant health. *Trends Plant Sci* 2012;17:478-86.
- [389] Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1:718-25.
- [390] Hirt H. Healthy soils for healthy plants for healthy humans: how beneficial microbes in the soil, food and gut are interconnected and how agriculture can contribute to human health. *EMBO Rep* 2020;21:e51069.
- [391] Zhou M, Zhao J. A review on the health effects of pesticides based on host gut microbiome and metabolomics. *Front Mol Biosci* 2021;8:632955.
- [392] Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2015;14:479-89.
- [393] Zhu Y, Bol J, Rinzema A, Tramper J. Microbial transglutaminase - a review of its production and application in food processing. *Appl Microbiol Biotechnol* 1995; 44:277-82.
- [394] Matthias T, Jeremias P, Neidhofer S, Lerner A. The industrial food additive, microbial transglutaminase, mimics tissue transglutaminase and is immunogenic in celiac disease patients. *Autoimmun Rev* 2016;15:1111-9.
- [395] Bi Y, Marcus AK, Robert H, Krajmalnik-Brown R, Rittmann BE, Westerhoff P, et al. The complex puzzle of dietary silver nanoparticles, mucus and microbiota in the gut. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2020;23:69-89.
- [396] Forbes A, Kalantzis T. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:399-401.
- [397] Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Ceard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-5.
- [398] Yazdanbakhsh M, Kretsinger PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
- [399] Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Wennergren G. Allergy in children in hand versus machine dishwashing. *Pediatrics* 2015;135:e590-7.
- [400] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:55-71.
- [401] Shivaji S. Connect between gut microbiome and diseases of the human eye. *J Biosci* 2019;44:110.
- [402] Bu Y, Chan YK, Wong HL, Poon SH, Lo AC, Shih KC, et al. A review of the impact of alterations in gut microbiome on the immunopathogenesis of ocular diseases. *J Clin Med* 2021;10.
- [403] Khanna RC. Ocular surface disorders. *Community Eye Health* 2017;30:S1-2.
- [404] Aragona P, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Messmer E, Barabino S, Merayo-Lloves J, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol* 2021;66:907-25.
- [405] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
- [406] Sacca SC, Paschetto A, Venturino GM, Prigione G, Mastromarino A, Baldi F, et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:501-8.
- [407] Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, Santella B, Folliero V, Zannella C, et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases. *Microorganisms* 2020;8.
- [408] Kalyana Chakravarthy S, Jayasudha R, Ranjith K, Dutta A, Pinna NK, Mande SS, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One* 2018;13:e0199640.
- [409] Kugadas A, Christiansen SH, Sankaranarayanan S, Surana NK, Gauguet S, Kunz R, et al. Impact of microbiota on resistance to ocular *Pseudomonas aeruginosa*-induced keratitis. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005855.
- [410] Wang Y, Chen H, Xia T, Huang Y. Characterization of fungal microbiota on normal ocular surface of humans. *Clin Microbiol Infect* 2020;26: 123 e9- e13.
- [411] Moon J, Yoon CH, Choi SH, Kim MK. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? *Int J Mol Sci* 2020;21.
- [412] van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, Kurilshikov A, Liefers SC, Zhernakova A, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2019;97:77-87.
- [413] de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in sjogren syndrome. *Sci Rep* 2016;6:23561.
- [414] Wang C, Zaheer M, Bian F, Quach D, Swennes AG, Britton RA, et al. Sjogren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- [415] Zaheer M, Wang C, Bian F, Yu Z, Hernandez H, de Souza RG, et al. Protective role of commensal bacteria in Sjogren Syndrome. *J Autoimmun* 2018;93:45-56.

- [416] Yanagisawa N, Ueshiba H, Abe Y, Kato H, Higuchi T, Yagi J. Outer membrane protein of gut commensal microorganism induces autoantibody production and extra-intestinal gland inflammation in mice. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- [417] Daniel H, Gholami AM, Berry D, Desmarchelier C, Habne H, Loh G, et al. High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice. *ISME J* 2014;8:295–308.
- [418] Osae EA, Steven P, Redfern R, Hanlon S, Smith CW, Rumbaut RE, et al. Dyslipidemia and meibomian gland dysfunction: utility of lipidomics and experimental prospects with a diet-induced obesity mouse model. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [419] Yoon CH, Ryu JS, Moon J, Kim MK. Association between aging-dependent gut microbiome dysbiosis and dry eye severity in C57BL/6 male mouse model: a pilot study. *BMC Microbiol* 2021;21:106.
- [420] Mendez R, Watane A, Farhangi M, Cavuoto KM, Leith T, Budree S, et al. Gut microbial dysbiosis in individuals with Sjogren's syndrome. *Microb Cell Factories* 2020;19:90.
- [421] Mandl T, Marsal J, Olsson P, Ohlsson B, Andreasson K. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjogren's syndrome and is associated with systemic disease activity. *Arthritis Res Ther* 2017;19:237.
- [422] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TPOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–37.
- [423] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TPOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276–83.
- [424] Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Lloves J, Boboridis KG, Akova YA, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol* 2019;97:137–45.
- [425] Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:107–31.
- [426] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341–5.
- [427] Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, Williams A, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Reduced intraepithelial corneal nerve density and sensitivity accompany desiccating stress and aging in C57BL/6 mice. *Exp Eye Res* 2018;169:91–8.
- [428] Jayasudha R, Chakravarthy SK, Prashanthi GS, Sharma S, Garg P, Murthy SI, et al. Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial Keratitis, an inflammatory disease of the human eye. *J Biosci* 2018;43:835–56.
- [429] Shivaji S. A systematic review of gut microbiome and ocular inflammatory diseases: are they associated? *Indian J Ophthalmol* 2021;69:535–42.
- [430] Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:261–6.
- [431] Schaefer L, Hernandez H, Coats RA, Yu Z, Pflugfelder SC, Britton RA, et al. Author Correction: gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation. *Sci Rep* 2022;12:6581.
- [432] Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, Dermer H, Day JO, Banerjee S, et al. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Am J Ophthalmol* 2022;233:90–100.
- [433] Kawashima M, Tsuno S, Matsumoto M, Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf* 2019;17:714–21.
- [434] Guvenc IA, Muluk NB, Mutlu FS, Eski E, Altintoprak N, Oktemer T, et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:157–75.
- [435] Hara Y, Shiraiishi A, Sakane Y, Takezawa Y, Kamao T, Ohashi Y, et al. Effect of Mandarin orange yogurt on allergic conjunctivitis induced by conjunctival allergen challenge. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2922–9.
- [436] Dennis-Wall JC, Culpepper T, Nieves Jr C, Rowe CC, Burns AM, Rusch CT, et al. Probiotics (Lactobacillus gasseri KS-13, Bifidobacterium bifidum G9-1, and Bifidobacterium longum MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:758–67.
- [437] Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1906–19013. e4.
- [438] Pastor-Villaescusa B, Hurtado JA, Gil-Campos M, Uberos J, Maldonado-Lobon JA, Diaz-Ropero MP, et al. Effects of Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 on infant growth and health: a randomised clinical trial in nursing women. *Benef Microbes* 2020;11:235–44.
- [439] Zucconi G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1356–71.
- [440] Wu M, Liu J, Li F, Huang S, He J, Xue Y, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of gut microbiota impairs corneal development in postnatal mice by affecting CCR2 negative macrophage distribution. *Mucosal Immunol* 2020;13:47–63.
- [441] Hanchi H, Mottawea W, Sebei K, Hammami R. The genus *Enterococcus*: between probiotic potential and safety concerns-an update. *Front Microbiol* 2018;9:1791.
- [442] Chisari G, Chisari EM, Francaviglia A, Chisari CG. The mixture of bifidobacterium associated with fructo-oligosaccharides reduces the damage of the ocular surface. *Clin Ter* 2017;168:e181–5.
- [443] Chisari G, Rampello L, Chisari EM, Catania VE, Greco C, Stagni E, et al. Microbiology synergism between tear substitutes and symbiotic treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Acta Med Mediterr* 2016;32:865–70.
- [444] Kim J, Choi SH, Kim YJ, Jeong HJ, Ryu JS, Lee HJ, et al. Clinical effect of IRT-5 probiotics on immune modulation of autoimmunity or alloimmunity in the eye. *Nutrients* 2017;9.
- [445] Choi SH, Oh JW, Ryu JS, Kim HM, Im SH, Kim KP, et al. IRT5 probiotics changes immune modulatory protein expression in the extraorbital lacrimal glands of an autoimmune dry eye mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:42.
- [446] Moon J, Ryu JS, Kim JY, Im SH, Kim MK. Effect of IRT5 probiotics on dry eye in the experimental dry eye mouse model. *PLoS One* 2020;15:e0243176.
- [447] Tavakoli A, Markoulli M, Papas E, Flanagan J. The impact of probiotics and prebiotics on dry eye disease signs and symptoms. *J Clin Med* 2022;11.
- [448] Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, Covelli D, Biscarini F, Horstmann M, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome* 2021;9:45.
- [449] Tavakoli A, Flanagan JL. The case for a more holistic approach to dry eye disease: is it time to move beyond antibiotics? *Antibiotics*, vol. 8. Basel; 2019.
- [450] Singh P, Rawat A, Alwakeel M, Sharif E, Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci Rep* 2020;10:21641.
- [451] Otten AT, Bourgonje AR, Peters V, Alizadeh BZ, Dijkstra G, Harmsen HJM. Vitamin C supplementation in healthy individuals leads to shifts of bacterial populations in the gut-A pilot study. *Antioxidants* 2021;10.
- [452] Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, Pinheiro FI, Cobucci RN, Pedrosa LFC. Selenium in human health and gut microflora: bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases. *Front Nutr* 2021;8:685317.
- [453] Vega-Bautista A, de la Garza M, Carrero JC, Campos-Rodriguez R, Godínez-Victoria M, Drago-Serrano ME. The impact of lactoferrin on the growth of intestinal inhabitant bacteria. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [454] Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between gut microbiota and curcumin: a new key of understanding for the health effects of curcumin. *Nutrients* 2020;12.
- [455] Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. *Curr Opin Biotechnol* 2020;61:153–9.
- [456] Davinelli S, Ali S, Scapagnini G, Costagliola C. Effects of flavonoid supplementation on common eye disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Front Nutr* 2021;8:651441.
- [457] Corsetto A, Pugliese D, Gasharrini A, Arzumali A. Diet and nutrients in gastrointestinal chronic diseases. *Nutrients* 2020;12.
- [458] Moszak M, Szulinska M, Bogdanski P. You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-A review. *Nutrients* 2020;12.
- [459] Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:747861.
- [460] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TPOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–65.
- [461] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1712–7.
- [462] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TPOS DEWS II itrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–38.
- [463] Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2014;264:651–60.
- [464] Neundorfer R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: a systematic review. *J Psychosom Res* 2016;87:70–80.
- [465] Mukherjee N, Chaturvedi SK. Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Psychiatr* 2019;32:416–21.
- [466] Thompson T, Correll CU, Gallop K, Vancampfort D, Stubbs B. Is pain perception altered in people with depression? A systematic review and meta-analysis of experimental pain research. *J Pain* 2016;17:1257–72.
- [467] Klauenberg S, Maier C, Assion HJ, Hoffmann A, Krumova EK, Magerl W, et al. Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain* 2008;140:332–43.
- [468] World Health Organization. World Health Organization fact sheet: obesity and overweight. 2021.
- [469] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2001;289:76–9. 2003.
- [470] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311–21.
- [471] Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Mbanja JC, Rubino F, International Diabetes Federation Taskforce on E. Bariatric surgery for diabetes: the International Diabetes Federation takes a position. *J Diabetes* 2011;3:261–4.
- [472] Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg* 2013;23:1994–2003.
- [473] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577–85.
- [474] Lee W-J, Chong K, Chen C-Y, Chen S-C, Lee Y-C, Ser K-H, et al. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index < 35 kg/m². *Obes Surg* 2011;21:889–95.
- [475] Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:2224–32.
- [476] Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology* 2001;108:1400–8.
- [477] Gasser P, Stumpf D, Schotzau A, Ackermann-Liebrich U, Flammer J. Body mass index in glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:8–11.

- [478] Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology* 1994;101:174-81.
- [479] Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2006;7:117-22.
- [480] Idowu OO, Ashraf DC, Vagefi MR, Kersten RC, Winn BJ. Floppy eyelid syndrome: ocular and systemic associations. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:513-24.
- [481] Li S, Ning K, Zhou J, Guo Y, Zhang H, Zhu Y, et al. Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Exp Mol Med* 2018;50:e451.
- [482] Salinas R, Puig M, Fry CL, Johnson DA, Kheirkhah A. Floppy eyelid syndrome: a comprehensive review. *Ocul Surf* 2020;18:31-9.
- [483] Vieira MJ, Silva MJ, Lopes N, Moreira C, Carvalho F, Sousa JP. Prospective evaluation of floppy eyelid syndrome at baseline and after CPAP therapy. *Curr Eye Res* 2021;46:31-4.
- [484] Finsterer J. Ptosis: causes, presentation, and management. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:193-204.
- [485] Hashemi H, Khabazkhoob M, Emamian MH, Yekta A, Jafari A, Nahovati P, et al. The prevalence of ptosis in an Iranian adult population. *J Curr Ophthalmol* 2016;28:142-5.
- [486] Jubbal KT, Kania K, Braun TL, Katowitz WR, Marx DP. Pediatric blepharoptosis. *Semin Plast Surg* 2017;31:58-64.
- [487] Kantaputra PN, Kunachaichote J, Patikulsila P. Mental retardation, obesity, mandibular prognathism with eye and skin anomalies (MOMES syndrome): a newly recognized autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2001;103:283-8.
- [488] Moesen I, van den Bosch W, Wubbels R, Paridaens D. Is dry eye associated with acquired aponeurogenic blepharoptosis? *Orbit* 2014;33:173-7.
- [489] Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X, et al. Risk factors for dry eye syndrome: a retrospective case-control study. *Optom Vis Sci* 2015;92:e199-205.
- [490] Baser G, Yildiz N, Calan M. Evaluation of meibomian gland dysfunction in polycystic ovary syndrome and obesity. *Curr Eye Res* 2017;42:661-5.
- [491] Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f934.
- [492] Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:889-96.
- [493] Guerreiro RA, Ribeiro R. Ophthalmic complications of bariatric surgery. *Obes Surg* 2015;25:167-73.
- [494] Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition* 2010;26:1031-7.
- [495] Parrish C. Severe micronutrient deficiencies in RYGB patients: rare but potentially devastating. *Practical Gastroenterol* 2011;100:13-27.
- [496] Sommer A. Xerophthalmia, keratomalacia and nutritional blindness. *Int Ophthalmol* 1990;14:195-9.
- [497] Ledoux S, Msika S, Moassa F, Lurger E, Boudou P, Salomon L, et al. Comparison of nutritional consequences of conventional therapy of obesity, adjustable gastric banding, and gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:1041-9.
- [498] Zalesin KC, Miller WM, Franklin B, Mudugal D, Rao Buragadda A, Boura J, et al. Vitamin A deficiency after gastric bypass surgery: an underreported postoperative complication. *J Obes* 2011;2011.
- [499] Eckert MJ, Perry JT, Sohn VY, Boden J, Martin MJ, Rush RM, et al. Incidence of low vitamin A levels and ocular symptoms after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:653-7.
- [500] Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8:48-55. ; discussion 4-5.
- [501] Donaldson KE, Fishler J. Corneal ulceration in a LASIK patient due to vitamin A deficiency after bariatric surgery. *Cornea* 2012;31:1497-9.
- [502] Karimzad S, Bilikhu PS, Wolffsohn JS, Bellary S, Shokr H, Singhal R, et al. Impact of bariatric surgery-induced weight loss on anterior eye health in patients with obesity. *Nutrients* 2022;14.
- [503] Iqbal Z, Kalteniece A, Ferdousi M, Adam S, D'Onofrio L, Ho JH, et al. Corneal keratocyte density and corneal nerves are reduced in patients with severe obesity and improve after bariatric surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:20.
- [504] Marques NPN, Felberg S, Barros JN, Malheiros CA. Evaluation of the ocular surface following bariatric surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:247-51.
- [505] Brandao LP, Vilar L, Cavalcanti BM, Brandao PH, Arantes TE, Campos JM. Serum levels of vitamin A, visual function and ocular surface after bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2017;54:65-9.
- [506] Kuriakose RK, Braich PS. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2018;38:1809-16.
- [507] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763-8.
- [508] Yu K, Bunya V, Maguire M, Asbell P, Ying GS, Dry Eye A, et al. Systemic conditions associated with severity of dry eye signs and symptoms in the dry eye assessment and management study. *Ophthalmology* 2021;128:1384-92.
- [509] Chang HC, Sung CW, Lin MH. Serum lipids and risk of atherosclerosis in xanthelasma palpebrarum: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:596-605.
- [510] Goncalves VSS, Andrade KRC, Carvalho KMB, Silva MT, Pereira MG, Galvao TF. Accuracy of self-reported hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:970-8.
- [511] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. 2011. Geneva, 8-11 December 2008.
- [512] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
- [513] Erdur SK, Aydin R, Ozsutcu M, Oflmuscelik O, Eliacik M, Demirci G, et al. The relationship between metabolic syndrome, its components, and dry eye: a cross-sectional study. *Curr Eye Res* 2017;42:1115-7.
- [514] Issar T, Tummnanapalli SS, Borire AA, Kwai NCG, Poynten AM, Arnold R, et al. Impact of the metabolic syndrome on peripheral nerve structure and function in type 2 diabetes. *Eur J Neurol* 2021;28:2074-82.
- [515] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2669-701. 2018.
- [516] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
- [517] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- [518] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- [519] Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1040-5.
- [520] Inoue K, Okugawa K, Amano S, Oshika T, Takamura E, Egami F, et al. Blinking and superficial punctate keratopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye* 2005;19:418-21.
- [521] Eissa IM, Khalil NM, El-Gendy HA. A controlled study on the correlation between tear film volume and tear film stability in diabetic patients. *J Ophthalmol* 2016;2016:5465272.
- [522] Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, Bunce C, Wormald R, Collin R. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology* 2010;117:831-8.
- [523] Nair PA, Singhal R. Xanthelasma palpebrarum - a brief review. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2018;11:1-5.
- [524] Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med* 2004;80:670-4.
- [525] Kronish JW, McLeish WM. Eyelid necrosis and periorbital necrotizing fasciitis. Report of a case and review of the literature. *Ophthalmology* 1991;98:92-8.
- [526] Fan F, Li X, Li K, Jia Z. To find out the relationship between levels of glycosylated hemoglobin with meibomian gland dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Therapeut Clin Risk Manag* 2021;17:797-807.
- [527] Shamsheer RP, Arunachalam C. A clinical study of meibomian gland dysfunction in patients with diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:462-6.
- [528] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abellanda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2601-6.
- [529] Lin X, Xu B, Zheng Y, Coursey TG, Zhao Y, Li J, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. *J Ophthalmol* 2017;2017:3047867.
- [530] Yu T, Han XG, Gao Y, Song AP, Dang GF. Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2019;12:1415-9.
- [531] Yu T, Shi WY, Song AP, Gao Y, Dang GF, Ding G. Changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1740-4.
- [532] Yang Q, Li B, Sheng M. Meibum lipid composition in type 2 diabetes with dry eye. *Exp Eye Res* 2021;206:108522.
- [533] Clifford CW, Fulk GW. Association of diabetes, lash loss, and *Staphylococcus aureus* with infestation of eyelids by *Demodex folliculorum* (Acari: demodicidae). *J Med Entomol* 1990;27:467-70.
- [534] Yamashita LS, Cariello AJ, Geba NM, Yu MC, Hofling-Lima AL. *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74:422-4.
- [535] Negi A, Vernon SA. An overview of the eye in diabetes. *J R Soc Med* 2003;96:266-72.
- [536] Hashemi H, Pakzad R, Heydari A, Aghamirsalim M, Asadollahi M, Yekta A, et al. The prevalence of anterior blepharitis in an elderly population of Iran; the Tehran geriatric eye study. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101429.
- [537] Lee CY, Chen HC, Lin HW, Huang JY, Chao SC, Yeh CB, et al. Blepharitis as an early sign of metabolic syndrome: a nationwide population-based study. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1283-7.
- [538] Zhang AC, Muntz A, Wang MTM, Craig JP, Downie LE. Ocular *Demodex*: a systematic review of the clinical literature. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40:389-432.
- [539] Cheung AT, Ramanujam S, Greer DA, Kumagai LF, Aoki TT. Microvascular abnormalities in the bulbar conjunctiva of patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:358-63.
- [540] Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, Ellis TJ, Woodward EG. Vascular response of the bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. *Ophthalmology* 2005;112:1801-8.
- [541] Schuerch K, Frech H, Zinkernagel M. Conjunctival microangiopathy in diabetes mellitus assessed with optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9:10.
- [542] Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, Barman SA, Woodward EG, Ellis TJ. Diabetes and the tortuosity of vessels of the bulbar conjunctiva. *Ophthalmology* 2008;115:e27-32.

- [543] Hwang J, Karanam V, Wang J, Feuer WJ, Garg RK, Tamariz I, et al. Conjunctival vessels in diabetes using functional slit lamp biomicroscopy. *Cornea* 2021;40:950-7.
- [544] He F, Zhao Z, Liu Y, Lu L, Fu Y. Assessment of ocular surface damage during the course of type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol* 2018;2018:1206808.
- [545] Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586-92.
- [546] Mimura T, Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, et al. Pinguecula and diabetes mellitus. *Cornea* 2012;31:264-8.
- [547] Zhu X, Wei L, Rong X, Zhang Y, Zhang Q, Wen X, et al. Conjunctival microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and influences of perioperative use of topical levofloxacin in ocular surgery. *Front Med* 2021;8:605639.
- [548] Bilen H, Ates O, Astam N, Uslu H, Akcay G, Baykal O. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2007;24:1028-35.
- [549] Ham B, Hwang HB, Jung SH, Chang S, Kang KD, Kwon MJ. Distribution and diversity of ocular microbial communities in diabetic patients compared with healthy subjects. *Curr Eye Res* 2018;43:314-24.
- [550] Ozkan J, Willcox MD. The ocular microbiome: molecular characterisation of a unique and low microbial environment. *Curr Eye Res* 2019;44:685-94.
- [551] Ansari AS, de Lusignan S, Hinton W, Munro N, McGovern A. The association between diabetes, level of glycaemic control and eye infection: cohort database study. *Prim Care Diabetes* 2017;11:421-9.
- [552] Kruse A, Thomsen RW, Hundborg HH, Knudsen LI, Sorensen HT, Schonheyder HC. Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis—a population-based case-control study. *Diabet Med* 2006;23:393-7.
- [553] Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol* 2019;39:2611-20.
- [554] Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye* 2006;20:837-9.
- [555] Lv H, Li A, Zhang X, Xu M, Qiao Y, Zhang J, et al. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e96-104.
- [556] Tummanapalli SS, Issar T, Kwai N, Pisarcikova J, Poynter AM, Krishnan AV, et al. A comparative study on the diagnostic utility of corneal confocal microscopy and tear neuromediator levels in diabetic peripheral neuropathy. *Curr Eye Res* 2020;45:921-30.
- [557] Cousen P, Cackett P, Bennett H, Swa K, Dhillon B. Tear production and corneal sensitivity in diabetes. *J Diabet Complicat* 2007;21:371-3.
- [558] Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Herpetic eye disease in diabetic patients. *Ophthalmology* 2005;112:2184-8.
- [559] Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002;21:555-9.
- [560] Kaji Y, Usui T, Oshika T, Matsubara M, Yamashita H, Araie M, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:362-8.
- [561] Gekka M, Miyata K, Nagai Y, Nemoto S, Sameshima T, Tanabe T, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea* 2004;23:35-7.
- [562] Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic corneal neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:107-24.
- [563] Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, Murta JN, Van Best JA. Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2006;25:761-8.
- [564] Jan RL, Tai MC, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, et al. Risk of recurrent corneal erosion in patients with diabetes mellitus in Taiwan: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e035933.
- [565] Chang YS, Tai MC, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: a retrospective large-scale cohort study. *Sci Rep* 2020;10:7388.
- [566] Wang X, Xu G, Wang W, Wang J, Chen L, He M, et al. Changes in corneal biomechanics in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020;57:973-81.
- [567] Ramm L, Herber R, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. Measurement of corneal biomechanical properties in diabetes mellitus using the ocular response analyzer and the corvis ST. *Cornea* 2019;38:595-9.
- [568] Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, González-Mesa A, Zanduetta AM, Moreno-Salguero A, Germain F. Effect of diabetes mellitus on C orvis ST measurement process. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e193-8.
- [569] Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1369-74.
- [570] dell'Omio R, Cifariello F, De Turris S, Romano V, Di Renzo F, Di Taranto D, et al. Confocal microscopy of corneal nerve plexus as an early marker of eye involvement in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;142:393-400.
- [571] Qu JH, Tian L, Zhang XY, Sun XG. Early central and peripheral corneal microstructural changes in type 2 diabetes mellitus patients identified using in vivo confocal microscopy: a case-control study. *Medicine (Baltim)* 2017;96:e7960.
- [572] Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Shahidi AM, Sampson GP, Russell AW, et al. Corneal sensitivity as an ophthalmic marker of diabetic neuropathy. *Optom Vis Sci* 2010;87:1003-8.
- [573] Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ, Malik RA. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1895-7.
- [574] Gad H, Petropoulos IN, Khan A, Ponirakis G, MacDonald R, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2022;13:134-47.
- [575] Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 2017;7:e251.
- [576] Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46:683-8.
- [577] Shenoy R, Khandekar R, Bialasiewicz A, Al Muniri A. Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: a historical cohort study. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:369-75.
- [578] Misra SL, Goh YW, Patel DV, Riley AF, McGhee CN. Corneal microstructural changes in nerve fiber, endothelial and epithelial density after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Cornea* 2015;34:177-81.
- [579] McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T, Stallard N, Osman F, Lim PB, et al. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: an analysis of the world health organisation global health estimates data. *Int J Cardiol* 2016;224:256-64.
- [580] Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Med* 1981;304:65-70.
- [581] Stokes KY, Granger DN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolaemia? *J Physiol* 2005;562:647-53.
- [582] Khansari MM, Wanek J, Felder AE, Camardo N, Shahidi M. Automated assessment of hemodynamics in the conjunctival microvasculature network. *IEEE Trans Med Imag* 2016;35:605-11.
- [583] Koutsiaris AG, Tachmitzi SV, Batis N, Kotoula MG, Karabatsas CH, Tsironi E, et al. Volume flow and wall shear stress quantification in the human conjunctival capillaries and post-capillary venules in vivo. *Biorheology* 2007;44:375-86.
- [584] Khansari MM, Wanek J, Tan M, Joslin CE, Kresovich JK, Camardo N, et al. Assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in stages of diabetic microvasculopathy. *Sci Rep* 2017;7:45916.
- [585] Kord Valeshabad A, Wanek J, Mukarram F, Zelkha R, Testai FD, Shahidi M. Feasibility of assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in unilateral ischemic stroke. *Microvasc Res* 2015;100:4-8.
- [586] Brennan PF, McNeil AJ, Jing M, Awuah A, Moore JS, Mailey J, et al. Assessment of the conjunctival microcirculation for patients presenting with acute myocardial infarction compared to healthy controls. *Sci Rep* 2021;11:7660.
- [587] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-8.
- [588] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- [589] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- [590] Yee J. Diabetic kidney disease: chronic kidney disease and diabetes. *Diabetes Spectr* 2008;21:8-10.
- [591] Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5:2048004016677687.
- [592] Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP, Lambert KA, Erbas B, Mount PF, et al. Factors associated with foot ulceration and amputation in adults on dialysis: a cross-sectional observational study. *BMC Nephrol* 2017;18:293.
- [593] Tummanapalli SS, Issar T, Yan A, Kwai N, Poynter AM, Krishnan AV, et al. Corneal nerve fiber loss in diabetes with chronic kidney disease. *Ocul Surf* 2020;18:178-85.
- [594] Zong RR, Zhu FF, Han W, Wang YX, Wang GL, Wang YZ, et al. Tear dynamics testing and quantitative proteomics analysis in patients with chronic renal failure. *J Proteomics* 2021;248:104351.
- [595] Kal O, Ulusoy MO, Kal A, Tanriaski G, Cezairioglu S. Evaluation of dry eye using anterior segment optical coherence tomography in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2018;22:104-8.
- [596] Aktas S, Sagdik HM, Aktas H, Gulcan E, Tetikoglu M, Cosgun S, et al. Tear function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2015;37:245-8.
- [597] Jung JW, Yoon MH, Lee SW, Chin HS. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:153-62.
- [598] Taskapili M, Serefoglu Cabuk K, Aydin R, Atalay K, Kirgiz A, Sit D, et al. The effects of hemodialysis on tear osmolarity. *J Ophthalmol* 2015;2015:170361.
- [599] Sati A, Jha A, Moullick PS, Shankar S, Gupta S, Khan MA, et al. Corneal endothelial alterations in chronic renal failure. *Cornea* 2016;35:1320-5.
- [600] Evans RD, Rosmer M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and hemodialysis. *Semin Dial* 2005;18:252-7.
- [601] Harris LS, Cohn K, Toyofuku H, Lonergan E, Galin MA. Conjunctival and corneal calcific deposits in uremic patients. *Am J Ophthalmol* 1971;72:130-3.
- [602] Dursun D, Demirhan B, Oto S, Aydin P. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1225-7.
- [603] Aktas Z, Ozdek S, Asli Dinc U, Akyurek N, Atalay V, Guz G, et al. Alterations in ocular surface and corneal thickness in relation to metabolic control in patients with chronic renal failure. *Nephrology* 2007;12:380-5.
- [604] O'Keefe SJ. Nutrition and gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:52-9.

- [605] Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. StatPearls. Treasure island (FL). StatPearls Publishing LLC.; 2022. StatPearls PublishingCopyright © 2022.
- [606] Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:585–95.
- [607] Martins T, Miranda Sipahi A, Dos Santos FM, Schor P, Anschutz A, Mendes LGA, et al. Eye disorders in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease: a study using clinical data warehouse. *Eur J Ophthalmol* 2021; 11206721211012849.
- [608] Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714–9.
- [609] Czompa L, Barta Z, Ziad H, Nemeth G, Rentka A, Aszalos Z, et al. Corneal manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Ophthalmol* 2019;34: 543–50.
- [610] Barta Z, Czompa L, Rentka A, Zold E, Remenyik J, Biro A, et al. Evaluation of objective signs and subjective symptoms of dry eye disease in patients with inflammatory bowel disease. *BioMed Res Int* 2019;2019:8310583.
- [611] Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981–2002.
- [612] Wierdsma NJ, van Bochorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5:3975–92.
- [613] Donmez Gun R, Kaplan AT, Zorlutuna Kaymak N, Koroglu E, Karadag E, Simsek S. The impact of celiac disease and duration of gluten free diet on anterior and posterior ocular structures: ocular imaging based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021;34:102214.
- [614] Karatepe Hashas AS, Altunel O, Sevinc E, Duru N, Alabay B, Torun YA. The eyes of children with celiac disease. *J AAPOS* 2017;21:48–51.
- [615] Hazar L, Oyar G, Atay K. Evaluation of ocular parameters in adult patients with celiac disease. *Curr Eye Res* 2021;46:122–6.
- [616] Tuncer S, Yenid B, Peksayar G. Regression of conjunctival tumor during dietary treatment of celiac disease. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:433–4.
- [617] Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*; 2016.
- [618] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712–21. e4.
- [619] Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tse A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778–83.
- [620] Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of dietary intervention on irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e107.
- [621] Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:59–65. e2.
- [622] Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124:280–6.
- [623] Asproudis I, Tsoumani AT, Katsanos KH, Katsanos AH, Theopistos V, Paschidis KA, et al. Irritable bowel syndrome might be associated with dry eye disease. *Ann Gastroenterol* 2016;29:487–91.
- [624] Barton A, Pal B, Whorwell PJ, Marshall D. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1898–901.
- [625] Ucar IC, Esen F, Turhan SA, Oguz H, Ulasoglu HC, Aykut V. Corneal neuropathic pain in irritable bowel syndrome: clinical findings and in vivo corneal confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:3011–7.
- [626] Galor A, Covington D, Levitt AE, McManus KT, Seiden B, Felix ER, et al. Neuropathic ocular pain due to dry eye is associated with multiple comorbid chronic pain syndromes. *J Pain* 2016;17:310–8.
- [627] Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155:1562–8.
- [628] Cai X, Li X, Yang M, Liang C, Xu Y, Zhang M, et al. Dietary carbohydrate intake, glycaemic index, glycaemic load and digestive system cancer: an updated dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 2019;121:1081–96.
- [629] Zanini S, Marzotto M, Giovinnazzo F, Bassi C, Bellavite P. Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55: 1870–85.
- [630] Konstantinidis L, Damato B. Intraocular metastases—A review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6:208–14.
- [631] Esmaili B, Cleary KL, Ho L, Safar S, Prieto VG. Leiomyosarcoma of the esophagus metastatic to the eyelid: a clinicopathologic report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2002;18:159–61.
- [632] Paik JH, Shin HJ, Lee HS, Han HS, Ryu CG, Hwang DY. Case report of periorbital metastasis from rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18479.
- [633] Das C, Shields CL. Radiotherapy for iris metastasis from esophageal carcinoma: a series of three cases. *Oman J Ophthalmol* 2016;9:93–6.
- [634] Ozawa H, Usui Y, Takano Y, Horiuchi N, Kuribayashi T, Kurihara T, et al. Iris metastasis as the initial presentation of metastatic esophageal cancer diagnosed by fine needle aspiration biopsy: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100: e26232.
- [635] Mahmodlou R, Asadi Amoli F, Abbasi A, Seyed Mokhtari SA, Pourasghary S. Case report: scleral metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Ophthalmol Ther* 2018;7:185–9.
- [636] Chen SF, Yii CY, Chou JW. Colon cancer with orbital metastasis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:e76–7.
- [637] Fernandez Berdasco K, Fernandez Diaz L, Jimenez-Fonseca P, Calvo Blanco J, Burgueno Montanes C. Unilateral exophthalmos secondary to esophageal adenocarcinoma metastasis to the medial rectus muscle. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019;94:510–3.
- [638] Luh JY, Han ES, Simmons JR, Whitehead RP. Poorly differentiated colon carcinoma with neuroendocrine features presenting with hypercalcemia and cutaneous metastases: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002;25:160–3.
- [639] Makino K, Tsutsumi S, Takaki Y, Nonaka S, Okura H, Ishii H. Late orbital metastasis from colon cancer complicated by multiple tumors in the breast, lung, liver, and spine. *Radiol Case Rep* 2022;17:5–12.
- [640] Pinato DJ, Krell J, Wasan H, Sharma R. Neoplastic infiltration of the sphenoid wing: a rare manifestation of metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011;7:399–400.
- [641] Nabeel M, Farooqi R, Mobehtash M, Desai R, Mansuri U, Patel S, et al. Rectal cancer in the eye: a case report of orbital metastasis. *Cureus* 2017;9:e1589.
- [642] Pearلمان M, Kwong WT. A long and distant journey: a case of rectal cancer with metastasis to the orbit. *Ann Gastroenterol* 2015;28:151–2.
- [643] Pokharel S, Kabbach G, Richter SJ, Chiu L. Metastatic esophageal cancer presenting as an orbital mass. *ACG Case Rep J* 2016;3:e154.
- [644] Protopapa MN, Lagadinou M, Papagiannis T, Gogos CA, Solomou EE. Hepatocellular carcinoma: an uncommon metastasis in the orbit. *Case Rep Oncol Med* 2020;2020:7526042.
- [645] Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004;69: 299–304.
- [646] Schickner DC, Yarkoni A, Langer P, Frohman L, Chen X, Folberg R, et al. Panophthalmitis due to clostridium septicum. *Am J Ophthalmol* 2004;137:942–4.
- [647] Yi QY, Li WD, Chen LS, Bai ZS. Unilateral endogenous fungal endophthalmitis after esophageal cancer surgery: a case report. *BMC Infect Dis* 2018;18:671.
- [648] Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, Fadavi H, Ponirakis G, Marshall A, et al. Corneal confocal microscopy detects small fibre neuropathy in patients with upper gastrointestinal cancer and nerve regeneration in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0139394.
- [649] Evans V, Vockler C, Friedlander M, Walsh B, Wilcox MD. Lactoglobulin in human tears, a potential marker for cancer. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:161–3.
- [650] Alkoi HA, Franco R, Pintor JJ. Epigenetics in the eye: an overview of the most relevant ocular diseases. *Front Genet* 2017;8:144.
- [651] Park LK, Friso S, Choi SW. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. *Proc Nutr Soc* 2012;71:75–83.
- [652] Kolesova I, Mazurakova A, Samec M, Biringir K, Samuel SM, Busselberg D, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J* 2021;12: 477–505.
- [653] Busanello A, Santucci D, Bonini S, Micera A. Review: environmental impact on ocular surface disorders: possible epigenetic mechanism modulation and potential biomarkers. *Ocul Surf* 2017;15:680–7.
- [654] Li W, Liu J, Galvin JA. Focus: epigenetics: epigenetics and common ophthalmic diseases. *Yale J Biol Med* 2016;89:597.
- [655] Zhang C, Hu J, Yu Y. CircRNA is a rising star in researches of ocular diseases. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:850.
- [656] Bussan KA, Robertson DM. Contact lens wear and the diabetic corneal epithelium: a happy or disastrous marriage? *J Diabet Complicat* 2019;33:75–83.
- [657] Ren X, Chou Y, Jiang X, Hao R, Wang Y, Chen Y, et al. Effects of oral vitamin B1 and mecbalamin on dry eye disease. *J Ophthalmol* 2020;2020:9539674.
- [658] Azmi S, Alam U, Ferdousi M, Ponirakis G, Petropoulos IN, Schofield J, et al. Bariatric surgery improves neuropathic symptoms, deficits, and corneal nerve morphology in obese patients with diabetes. *Diabetes* 2017;66. A550-A.
- [659] Gilbert JM, Weiss JS, Sattler AL, Koch JM. Ocular manifestations and impression cytology of anorexia nervosa. *Ophthalmology* 1990;97:1001–7.
- [660] Nucci D, Santangelo OE, Nardi M, Provenzano S, Gianfredi V. Wikipedia, google trends and diet: assessment of temporal trends in the internet users' searches in Italy before and during COVID-19 pandemic. *Nutrients* 2021;13.
- [661] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6: e1000097.
- [662] Covidence. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia: Veritas health innovation; 2019.
- [663] Manager Review. Version 5.4, the Cochrane collaboration. Denmark: The Nordic Cochrane Centre Copenhagen; 2020.
- [664] Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- [665] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000. Oxford.
- [666] National Heart Lung, Blood Institute. Study quality assessment tools. 2013.
- [667] Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 2019:143–76.
- [668] Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Group CSM. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 2019: 241–84.
- [669] Adam S, Azmi S, Ho JH, Liu Y, Ferdousi M, Siahmansur T, et al. Improvements in diabetic neuropathy and nephropathy after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Obes Surg* 2021;31:554–63.

- [670] Azmi S, Ferdousi M, Liu Y, Adam S, Iqbal Z, Dhage S, et al. Bariatric surgery leads to an improvement in small nerve fibre damage in subjects with obesity. *Int J Obes* 2021;45:631–8.
- [671] Barbato G, Fichelle M, Senatore I, Casiello M, Muscettola G. Increased dopaminergic activity in restricting-type anorexia nervosa. *Psychiatr Res* 2006;142:253–5.
- [672] Baser G, Cengiz H, Uyar M, Seker Un E. Diurnal alterations of refraction, anterior segment biometrics, and intraocular pressure in long-time dehydration due to religious fasting. *Semin Ophthalmol* 2016;31:499–504.
- [673] Beyoglu A, Karakucuk Y, Comez A. Evaluation of the effect of fasting on intraocular pressure, anterior segment parameters and density of crystalline lens and cornea. *Int Ophthalmol* 2020;40:2987–94.
- [674] Frank GK, Kalina C, DeGuzman MC, Shott ME. Eye blink and reward prediction error response in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020;53:1544–9.
- [675] Hills OW, Liebert E, Steinberg DL, Horwitz MK. Clinical aspects of dietary depletion of riboflavin. *AMA Arch Intern Med* 1951;87:682–93.
- [676] Kerimoglu H, Ozturk B, Gunduz K, Bozkurt B, Kamis U, Okka M. Effect of altered eating habits and periods during Ramadan fasting on intraocular pressure, tear secretion, corneal and anterior chamber parameters. *Eye* 2010;24:97–100.
- [677] Nilforushan N, Abolfathzadeh N, Banifatemi M, Miraftebi A, Sardarinia M, Alemzadeh SA, et al. Effects of fasting on peripapillary capillary density, peripapillary nerve fiber layer, intraocular pressure and central corneal thickness. *Int Ophthalmol* 2020;40:1493–8.
- [678] Nowroozzadeh MH, Mirhosseini A, Meshkibaf MH, Roshannejad J. Effect of Ramadan fasting in tropical summer months on ocular refractive and biometric characteristics. *Clin Exp Optom* 2012;95:173–6.
- [679] Öltulu R, Satirtav G, Ersan I, Soylu E, Okka M, Zengin N. The effect of dehydration and fasting on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Eye Contact Lens* 2016;42:392–4.
- [680] Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:963–7.
- [681] Sarici AM, Yuksel Elgin C, Dikkaya F. Effect of fasting on corneal biomechanical and structural parameters. *Curr Eye Res* 2016;41:908–12.
- [682] Selver OB, Palamar M, Gerceker K, Egrilmez S, Yagci A. The effects of ramadan fasting on anterior segment parameters, visual acuity and intraocular pressures of the eye. *Open Ophthalmol J* 2017;11:152–5.
- [683] Uysal BS, Duru N, Ozen U, Arıkan Yorgun M, Akcaay E, Caglayan M, et al. Impact of dehydration and fasting on intraocular pressure and corneal biomechanics measured by the Ocular Response Analyzer. *Int Ophthalmol* 2018;38:451–7.
- [684] Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:34.
- [685] Karanicolos PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg* 2010;53:345–8.

S