

# VLIV RYCHLÉHO PŘÍJMU VODÍKEM SYCENÉ VODY NA NITROOČNÍ TLAK U ZDRAVÝCH OSOB

Najmanová E.<sup>1</sup>, Manethová H.<sup>1</sup>, Botek M.<sup>2</sup>, Pluháček F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra optiky, Přírodovědecká fakulta, Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Katedra přírodních věd v kinantropologii, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

*Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna, s výjimkou kongresových abstrakt a doporučených postupů.*

Do redakce doručeno dne: 18. 4. 2023

Přijato k publikaci dne: 17. 5. 2023



První autor:

Mgr. Eliška Najmanová, Ph.D.

Korespondenční autor

Doc. RNDr. František Pluháček, Ph.D.

Katedra optiky, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

17. listopadu 12

771 46 Olomouc

Email: frantisek.pluhacek@upol.cz

## SOUHRN

**Cíl:** Primárním cílem studie bylo zjistit odezvu nitroočního tlaku (NOT) na rychlý příjem vody syčené vodíkem (HRW) ve srovnání s obyčejnou vodou (placebem) u zdravých osob. Dále byl sledován dopad příjmu HRW na centrální tloušťku rohovky (CCT).

**Subjekty a metodika:** Do studie bylo zařazeno 24 zdravých dobrovolníků (5 mužů a 19 žen) ve věku od 20 do 33 let, u každého bylo měřeno vždy jen jedno oko. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii s crossover designem. Každý proband podstoupil dvě části experimentu, náhodně rozdělené do dvou různých dnů. V každé z částí experimentu bylo každému účastníkovi během 15 minut podáno 1260 ml HRW nebo placebo ve třech dávkách. Před a po konzumaci vody byl všem účastníkům měřen NOT a CCT, a to po dobu 75 min od zahájení konzumace.

**Výsledek:** HRW i placebo navodily signifikantní nárůst NOT. Maximální změna oproti výchozí hodnotě byla 2,7 mmHg  $\pm$  2,0 mmHg v 25. minutě od zahájení experimentu při konzumaci HRW a 1,4 mmHg  $\pm$  2,0 mmHg v 35. minutě u placeba. Statisticky signifikantní rozdíl mezi hodnotami NOT po vypití HRW a placebo nebyl zjištěn, avšak po vypití HRW se vyskytlo významně více klinicky významných individuálních odchylek (58 %) oproti placebo (25 %). V případě CCT nebyly během experimentu zjištěny žádné signifikantní změny.

**Závěr:** Rychlý příjem 1260 ml HRW i obyčejné vody působí u zdravých jedinců statisticky významný nárůst NOT oproti výchozí hodnotě. V případě HRW byl tento nárůst u většiny subjektů významný i z klinického hlediska. Výsledky tak naznačují, že rychlý příjem HRW může z hlediska NOT představovat vyšší riziko než placebo. V případě rizikových skupin, jako jsou osoby s glaukomem, suspektním glaukomem nebo oční hypertenzí, je však nutné tento závěr ověřit dalšími studiemi.

**Klíčová slova:** tloušťka rohovky, hydrogenovaná voda, nitrooční tlak, molekulární vodík, voda

## SUMMARY

### EFFECT OF ACUTE HYDROGEN-RICH WATER INTAKE ON INTRAOCULAR PRESSURE IN HEALTHY SUBJECTS

**Purposes:** The primary aim of the study was to assess the response of intraocular pressure (IOP) to the acute ingestion of hydrogen-rich water (HRW) compared to hydrogen-free water (placebo) in healthy subjects. The effect of HRW intake on central corneal thickness (CCT) was also monitored.

**Subjects and Methods:** Twenty-four healthy volunteers (5 men, 19 women) aged between 20 and 33 were included in the study, in which one eye of each subject was measured. The study was prospective, randomized and double-blind, with crossover design. Each subject underwent two parts of the experiment, each part on a different day and in random order. In each part of experiment, a total volume of 1260 ml of HRW or placebo was administered over 15 minutes in three doses. IOP and CCT were measured before and during the course of 75 minutes from the start of the HRW or placebo intake.

**Results:** Administration of both HRW and the placebo caused a significant increase in IOP. The maximum IOP increase was 2.7 mmHg  $\pm$  2.0 mmHg in minute 25 after the commencement of the experiment (HRW intake), and 1.4 mmHg  $\pm$  2.0 mmHg in minute 35 (placebo intake). The values of IOP did not differ significantly between both parts, but there were significantly more clinically significant individual IOP increases after HRW intake (58%) compared to the placebo (25%). CCT did not change significantly during the experiment.

**Conclusion:** The rapid intake of 1260 ml of both HRW and hydrogen-free water causes a statistically significant increase in IOP compared to the baseline in healthy individuals. In the case of HRW, the increase was also clinically significant in most of the subjects. Thus, the results indicate that acute intake of HRW may pose a higher risk than placebo intake in terms of IOP. However, in the case of risk groups such as subjects with glaucoma, ocular hypertension or suspected glaucoma, it is necessary to verify this conclusion by further studies.

**Key words:** corneal thickness, hydrogen-rich water, intraocular pressure, molecular hydrogen, water

Čes. a slov. Oftal., 79, 2023, No. 4, p. 180–184

## ÚVOD

Molekulární vodík ( $H_2$ ) byl dlouhou dobu považován za fyziologicky inertní plyn [1]. Nedávné studie však poukázaly na jeho selektivní antioxidantní, antiapoptické, anti-alerické a protizánětlivé účinky [1–5]. Působí také proti únavě [3,6–10] a má stimulační efekt na mitochondriální aktivitu [11,12]. V současnosti byl prokázán také jeho rozsáhlý terapeutický potenciál včetně oftalmologického využití, a to bez jakýchkoliv vedlejších účinků či toxicity [4,5,13–15]. Jednoduchou, bezpečnou a stále více populární metodou příjmu  $H_2$  je pití hydrogenované vody (hydrogen-rich water, HRW), tj. vody s rozpuštěným  $H_2$ .

Konzumace HRW je doporučena zejména osobám s aktivním životním stylem, kam mohou patřit též osoby s glaukomem, s podezřením na glaukom nebo osoby geneticky či jinak predisponované k rozvoji glaukomu. Přitom mezi klinicky významné parametry, primárně monitorované ve spojitosti s diagnostikou a léčbou glaukomu, patří nitrooční tlak (NOT) [16]. Jeho nárůst stejně jako prudké změny jsou rizikovými faktory progresu glaukomu [17–19]. Je známo, že NOT může být ovlivněn řadou fyziologických procesů, jako jsou např. změny v průběhu dne [20], změny pozice těla či hlavy [21–23], pohybová aktivita [24–26] nebo hypoxie [27,28]. Mezi další procesy, které mohou NOT významně ovlivnit, patří také pití vody [29–31] nebo konzumace kávy či energetických nápojů [32–34]. Většina studií udává nárůst NOT po konzumaci vody [31–35], přičemž glaukomoví pacienti se jeví jako více citliví oproti normální populaci [36–38]. V případě HRW však dopad na NOT nebyl dosud popsán. S ohledem na možný nárůst rizika glaukomových změn nebo s ohledem na možné ovlivnění výsledků měření NOT a s rostoucí oblibou konzumace HRW je důležité efekt HRW na NOT objasnit. Primárním cílem této studie tedy bylo vyhodnotit odezvu NOT na konzumaci HRW ve srovnání s normální vodou (placebem) v rozsahu 75 min od zahájení konzumace, a to v případě zdravých subjektů. Jelikož je měření NOT významně ovlivněno centrální rohovkovou tloušťkou (CCT) [39,40], byl současně hodnocen dopad pití obou vod na CCT.

## MATERIÁL A METODIKA

Do experimentu se zapojilo celkem 29 dobrovolníků. Do studie však byla zahrnuta pouze data 24 jedinců (5 mužů a 19 žen) ve věku od 20 do 33 let (průměrný věk byl 23 let se směrodatnou odchylkou 3 roky, průměrná hmotnost 70 kg se směrodatnou odchylkou 14 kg). Pět jedinců bylo z původního souboru vyloučeno pro nesplnění některé z níže uvedených podmínek. Testované osoby nesměly trpět glaukomem, oční hypertenzí ani jinými očními chorobami či abnormalitami, které by mohly ovlivnit NOT, jako jsou keratokonus, refrakční operace, vysoká sférická dioptrická vada (větší nebo rovna 3 D) a rohovkový astigmatismus větší nebo roven 2,5 D. Dále bylo požadováno, aby rozdíl výchozích hodnot NOT v obou

částech experimentu (při konzumaci HRW a konzumaci placebo) byl menší než 3 mmHg, což je hodnota přibližně 1,5násobně přesahující opakovatelnost měření NOT daným zařízením [41]. Probandi byli také požádáni, aby den před každým měřením vynechali konzumaci kávy nebo jiných kofeinových výrobků a zvýšenou pohybovou aktivitu. Studie se řídila principy Helsinské deklarace, každý účastník byl před zapojením do studie podrobně seznámen s jejím průběhem a podepsal informovaný souhlas s účastí na studii.

Studie proběhla jako prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená s crossover designem, přičemž každý z účastníků konzumoval jak HRW (Aquastamina HRW, Nutristamina, Ostrava, Česká republika), tak placebo (Aquastamina  $H_2$  free, Nutristamina, Ostrava, Česká republika), a to v různých dnech. Medián rozestupu mezi oběma částmi experimentu (konzumace HRW, konzumace placebo) byl 7 dní. Pořadí obou částí bylo voleno náhodně. V každé části experimentu bylo vypito celkem 1260 ml tekutiny, a to ve třech dávkách (420 ml) během 15 minut. Obě tekutiny byly podávány v identických baleních, přičemž jedno balení odpovídalo jedné dávce. Jelikož je  $H_2$  bez barvy, chuti a zápachu, nebyli schopni ani subjekt ani vyšetřující rozlišit mezi HRW a placebem [28]. HRW i placebo měly stejné složení až na přítomnost  $H_2$  a s tím související pH (HRW: pH = 7,8, množství  $H_2$  0,9 ppm; placebo: pH = 7,6, množství  $H_2$  0,0 ppm) a měly stejnou a stabilní teplotu.

NOT a CCT byly měřeny současně pomocí tonometru Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Německo) v sedě, měření prováděl zaškolený vyšetřující. U každého subjektu bylo měřeno jen pravé oko. Obě části experimentu měly totožné schéma. Bezprostředně po příchodu účastníka bylo provedeno úvodní seznamovací měření NOT i CCT – toto měření nebylo zahrnuto do další analýzy. Další měření následovalo po 10 min strávených v klidu a bylo uvažováno jako výchozí hodnota pro danou část experimentu. Následně byly účastníkovi podány tři dávky HRW nebo placebo po 420 ml (celkem 1260 ml), které musel vypít během 15 min (tj. přibližně 5 min na dávku). Čas experimentu byl měřen od zahájení konzumace vody. NOT a CCT byly měřeny ihned po vypití celé dávky (tj. v 15. minutě) a dále každých 10 min až do 75. minuty po zahájení konzumace.

Všechna měření probíhala dopoledne z důvodu eliminace oscilací NOT v průběhu dne [18,20]. Během experimentu zůstávali účastníci sedět v klidu s otevřenými očima (vyjma normálního mrkání) na stejném místě až na pomalý přesunu k nedalekému očnímu tonometru a zpět. V případě potřeby mohli navštívit toaletu. Průměrná vlhkost vzduchu v laboratoři byla 43 % a teplota 24 °C.

Normalita rozdělení naměřených dat byla testována Shapiro-Wilkovým testem. Zatímco hodnoty CCT měly vždy normální rozdělení, NOT vykazoval signifikantní odchylky od normality. Časový průběh sledovaných veličin byl v případě normálního rozdělení dat (u CCT) hodnocen jednofaktorovou analýzou variance (ANOVA) pro opakovaně měření, v opačném případě (u NOT) byl využit Fried-

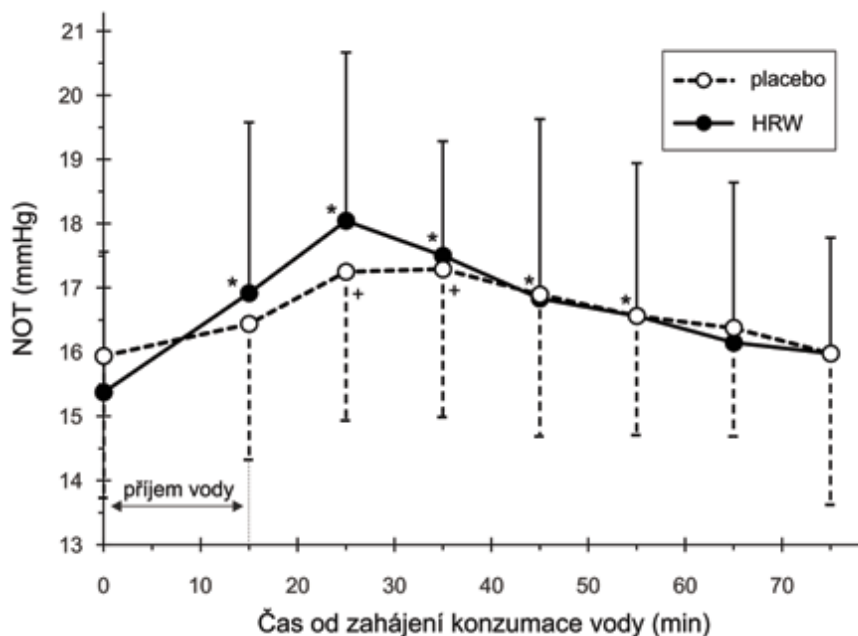
manův neparametrický test, a to samostatně pro část s HRW a s placebem. U metody ANOVA byla v případě nesplnění podmínky sféricity dat (Mauchlyho test) použita Huynh-Feldtova korekce. Post-hoc párová porovnání NOT v dané části experimentu byla provedena Wilcoxonovým párovým testem s Bonferroniho korekcí. Shoda mezi hodnotami NOT po konzumaci HRW a placebo (tj. mezi oběma částmi experimentu) byla také testována Wilcoxonovým párovým testem s Bonferroniho korekcí, přičemž srovnávány byly vždy hodnoty v odpovídajících si časech. Dále byl pomocí Pearsonova korelačního koeficientu  $r$  hodnocen vztah mezi změnami NOT a tělesnou hmotností (efekt daného množství vypité tekutiny může být ovlivněn hmotností probanda). Hladina signifikance pro všechny použité testy byla 0,05. Data jsou prezentována ve formátu průměr  $\pm$  směrodatná odchylka. Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA 13.4 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

## VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty a směrodatné odchylky NOT v jednotlivých časech měření v obou částech experimentu ukazují grafy na Obrázku 1. Z nich je patrné, že NOT v obou případech vzrostl nad výchozí hodnotu. Přitom mezi výchozími hodnotami obou částí experimentu nebyl významný rozdíl (Wilcoxonův párový test,  $p = 0,08$ ). Změny NOT po vypití HRW i placebo potvrdil také Friedmanův neparametrický test ( $p < 0,0001$  pro HRW a  $p = 0,0025$  pro placebo). Následný Wilcoxonův test s Bonferroniho ko-

rekci ukázal, že NOT statisticky signifikantně vzrostl oproti výchozí hodnotě v 15. až 55. minutě od začátku měření u HRW a v 25. a 35. minutě od začátku měření u placebo (na Obrázku 1 vyznačeno hvězdičkou nebo křížkem). K maximálnímu nárůstu NOT došlo v 25. minutě experimentu (2,7 mmHg  $\pm$  2,0 mmHg), a to po vypití HRW, přičemž tato změna byla v průměru významná i z klinického hlediska (tj.  $> 2$  mmHg [42]; klinicky významná změna nastala u 14 očí z 24, tedy přibližně u 58 %). V případě placebo dosáhl NOT maxima v 35. minutě (1,4 mmHg  $\pm$  2,0 mmHg), z klinického pohledu byl tento nárůst nevýznamný (tj.  $\leq 2$  mmHg [42]; klinicky významná změna nastala jen u 6 očí z 24, tedy u 25 %). Změny NOT oproti výchozí hodnotě ani v jedné části experimentu nevykazovaly významnou korelaci s hmotností subjektů ( $-0,173 < r < +0,388, p > 0,061$  pro HRW a  $-0,121 < r < +0,282, p > 0,18$  pro placebo).

Vzájemné porovnání NOT ve stejných časech po vypití HRW a placebo pomocí Wilcoxonova párového testu nevykázalo žádné statisticky významné změny, a to jak s Bonferroniho korekcí, tak bez ní ( $p > 0,12$ ). Přímé srovnání hodnot NOT tedy žádný rozdíl mezi HRW a placebem nezjistilo, ačkoliv z klinického hlediska došlo po vypití HRW k významným změnám NOT, zatímco po vypití placebo nikoliv (viz výše). Proto jsme analýzu doplnili o chí-kvadrát test nezávislosti ve čtyřpolní tabulce zahrnující dva statistické znaky – typ konzumované vody (HRW, placebo) a klinickou významnost odchylek NOT v čase maximálního nárůstu NOT u daného typu vody (u HRW v 25. minutě, 14 z 24) a placebo (v 35. minutě, 6 z 24). Signifikantní výsledek ( $p = 0,019$ ) potvrdil, že u námi sledo-



**Obrázek 1.** Hodnoty nitrooční tlaku (NOT) v jednotlivých časech měření v průběhu experimentu; plné kroužky představují průměrné hodnoty NOT po vypití hydrogenované vody (HRW), prázdné kroužky po vypití placebo, chybové úsečky reprezentují směrodatné odchylky naměřených dat; statisticky signifikantní odchylky od příslušné výchozí hodnoty jsou označeny hvězdičkou (u HRW) nebo křížkem (u placebo)

vaného vzorku po vypití HRW dochází ve větší míře ke klinicky významným změnám oproti výchozí hodnotě než po vypití placebo. Ke stejnému závěru jsme dospěli i při srovnání počtu klinicky významných rozdílů napříč všemi body měření (47 ze 168 u HRW a 29 ze 168 u placebo,  $p = 0,019$ ).

V případě CCT nebyly nalezeny žádné statisticky významné změny v průběhu experimentu, a to jak po vypití HRW, tak placebo (ANOVA s Huynh-Feldtovou korekcí,  $F_{5,654; 158,30} = 1,610$ ,  $p = 0,15$  a  $F_{4,864; 136,21} = 1,486$ ,  $p = 0,20$ ). Lze tedy předpokládat, že změny CCT významně neovlivnily naměřené hodnoty NOT.

## DISKUZE

Konzumace HRW se stává stále oblíbenějším prostředkem pro lepší regeneraci při sportu či pro zlepšení výkonu [23,6–10], a to nejen u profesionálů, ale i u běžné populace. Je však známo, že náhlá konzumace většího množství vody vyvolává nárůst NOT, a to jak u zdravých jedinců [29–31,35], tak u glaukomatiků [43–45]. Znalosti vlivu HRW na NOT však dosud chyběly.

Stávající publikace vykazují při rychlém příjmu obyčejné vody vliv na NOT přetrvávající v řádech desítek minut. Statisticky významný nárůst byl pozorován od 10. až 15. minuty po vypití dané dávky [30,31,35,43,45], přičemž nad úroveň výchozí hodnoty byl až do 30. [35] nebo 45. [31,43,45] minuty. Tyto údaje jsou v souladu s našimi výsledky jak v případě HRW, tak placebo, přičemž naše data poukazují na poněkud delší dobu vlivu HRW oproti placebo. Řada předchozích studií uvádí nárůst NOT, který je významný i z klinického hlediska (tj.  $> 2$  mmHg [42]). Například Read & Collins [35] prezentují maximální nárůst v průměru 2,24 mmHg, Chen a kol. [29] udávají nárůst 3,5 mmHg, a to vždy u zdravých subjektů při srovnatelném množství přijaté vody (1000 ml) jako v naší studii (1260 ml). V našem případě byl zjištěn v průměru klinicky významný nárůst jen po konzumaci HRW (2,7 mmHg), v případě placebo byly průměrné hodnoty klinicky nevýznamné (1,4 mmHg). Přímé srovnání NOT u HRW a placebo ale nepotvrdilo žádné statisticky významné rozdíly. Doplňující analýza však naznačila, že vypití HRW vede k většímu počtu klinicky významných výchylek NOT než vypití placebo. Tato neshoda může být daná tím, že přímé statistické srovnání hodnot mohlo být ovlivněno několikadenním rozdílem mezi oběma částmi experimentu, a to i přesto, že účastníci s výrazným počátečním rozptylem NOT byli vyloučeni. I přes instruktáž

účastníků totiž nebylo možné eliminovat všechny vlivy, které mohly mít v tomto několikadenním období na NOT negativní dopad a tím mohly zvětšit nežádoucí náhodné fluktuační v hodnotách měřených v různých dnech. Provedená doplňující analýza klinické signifikance odchylek oproti konkrétní výchozí hodnotě v daném dnu měření tak může dopad těchto fluktuačních omezit.

V případě obyčejné vody lze podle Chen a kol. vysvětlit pozorovaný nárůst IOP stimulací parasympatického nervového systému, který působí zúžení Schlemmova kanálu a tím vede k dočasnému nárůstu IOP [29]. Předchozí experimenty s konzumací HRW však poukazují na možnou vyšší stimulaci sympatického systému oproti placebo, což by mělo ve srovnání s placebem omezit nárůst NOT [46]. Jelikož ale výsledky naznačují opak, bude mechanismus účinku HRW na NOT pravděpodobně komplexnějším jevem. Podrobněji je vliv sympatiků na NOT popsán např. v publikaci [47].

Limitujícím faktorem naší studie, mimo výše diskutovaného časového rozestupu mezi oběma jejími částmi, je zaměření na zdravé oči. Je totiž známo, že glaukomatici vykazují vyšší citlivost NOT na zátěž včetně konzumace vody [43,45] oproti zdravým očím. Například Kerr & Danesh-Meyer [43] udávají nárůst 3,3 mmHg po vypití 500 ml a 4,9 mmHg po 1000 ml obyčejné vody. Lze tedy předpokládat, že také u HRW bude dopad na NOT u glaukomatiků významný, nicméně stran ověření naznačených rozdílů v působení HRW a placebo na NOT je nutné provedení samostatné studie na této cílové skupině.

## ZÁVĚR

Bylo prokázáno, že u zdravých jedinců dochází při rychlém příjmu HRW, podobně jako u obyčejné vody, k významnému navýšení NOT. Výsledky naznačují, že z pohledu klinické významnosti může mít u sledovaných zdravých jedinců pití HRW větší dopad na změny NOT než placebo. V případě glaukomatiků lze také očekávat významné navýšení NOT po konzumaci HRW, klinický dopad oproti placebo je však nutné ověřit dalšími studiemi.

## Poděkování

Tato studie byla podpořena projekty IGA\_PrF\_2019\_005, IGA\_PrF\_2020\_008 a IGA\_PrF\_2023\_004 Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česká Republika.

## LITERATURA

- Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential for hydrogen medicine. *Pharmacol Ther.* 2014;144:1-11.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007;13:688-694.
- Ara J, Fadriquel A, Ahmed MF, et al. Hydrogen water drinking exerts antifatigue effects in chronic forced swimming mice via antioxidative and anti-inflammatory activities. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2571269.
- Ostojic SM. Molecular hydrogen in sports medicine: new therapeutic perspectives. *Int J Sports Med.* 2015;36:273-279.

5. Nicolson GL, de Mattos GF, Settineri R, et al. Clinical effects of hydrogen administration: From animal and human diseases to exercise medicine. *Int J Clin Med*. 2016;7:32-76.
6. Aoki K, Nakao A, Adachi, Matsui Y, Maiykawa S. Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Med Gas Res*. 2012;2:12.
7. Botek M, Krejčí J, McKune AJ, Sládečková B, Naumovski N. Hydrogen rich water improved ventilatory, perceptual and lactate responses to exercise. *Int J Sports Med*. 2019;40:879-885.
8. Botek M, Krejčí J, McKune AJ, Sládečková B. Hydrogen-rich water supplementation and up-hill running performance: effect of athlete performance level. *Int J Sports Physiol Perform*. 2020;15:1193-1196.
9. Da Ponte A, Giovanelli N, Nigris D, Lazzar S. Effects of hydrogen rich water on prolonged intermittent exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58:612-621.
10. Kawamura T, Higashida K, Muraoka I. Application of molecular hydrogen as a novel antioxidant in sports science. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2328768.
11. Gvozdjaková A, Kucharská J, Kura B, et al. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can J Physiol Pharm*. 2019;98:29-34.
12. Murakami Y, Ito M, Ohsawa I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. *Plos One*. 2017;12(5):e0176992.
13. Huang L, Zhao S, Zhang JH, Sun X. Hydrogen saline treatment attenuates hyperoxia-induced retinopathy by inhibition of oxidative stress and reduction of VEGF expression. *Ophthalmic Res*. 2012;47:122-127.
14. Yokota T, Kamimura N, Igarashi T, Takahashi H, Ohta S, Oharazawa H. Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:568-577.
15. LeBaron TW, Larson AJ, Ohta S, et al. Acute supplementation with molecular hydrogen benefits submaximal exercise indices. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *J Lifestyle Med*. 2019;9:36-43.
16. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi S, Rhee DJ, Shields MB (2010) *Shield's Textbook of Glaucoma*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 656.
17. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:3-7.
18. Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase A, Yamamoto T. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:449-454.
19. Krist D, Curciefen C, Jenemann A. Transitory intrathoracic and -abdominal pressure elevation in the history of 64 patients with normal pressure glaucoma. *Klin Monat Sbl Augenh*. 2001;4:209-213.
20. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology*. 1993;100:940-944.
21. Najmanová E, Pluháček F, Haklová M. Intraocular pressure response affected by changing of sitting and supine positions. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):e368-372.
22. Malihi M, Sit AJ. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2012;119:987-991.
23. Fang SY, Halim WHWA, Baki MM, Din NM. Effect of prolonged supine position on the intraocular pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:783-790.
24. Najmanova E, Pluháček F, Botek M. Intraocular pressure response to moderate exercise during 30-min recovery. *Optometry Vision Sci*. 2016;93:281-285.
25. Najmanova E, Pluháček F, Botek M. Intraocular pressure response to maximal exercise test during recovery. *Optom Vis Sci*. 2018;95:136-142.
26. Vera J, Jiménez R, Redondo B, Cárdenas D, García-Ramos A. Fitness level modulates intraocular pressure responses to strength exercises. *Curr Eye Res*. 2018;6:740-746.
27. Najmanová E, Pluháček F, Botek M, Krejčí J, Jarošová J. Intraocular pressure response to short-term extreme normobaric hypoxia exposure. *Front Endocrinol*. 2019;9:785.
28. Karadaq R, Sen A, Golmez H, et al. The effect of short-term hypobaric hypoxic exposure on intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 2008;10:864-867.
29. Chen W, Chen L, Chen Z, et al. Influence of water-drinking test on intraocular pressure, Schlemm's canal, and autonomic nervous system activity. *Invest Ophth Vis Sci*. 2018;59:3232-3238.
30. Moura MA, Rodrigues LO, Waisberg Y, De Almeida HG, Silami-Garcia E. Effect of submaximal exercise with water ingestion on intraocular pressure in healthy human males. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:121-125.
31. Bruculeri M, Hammel T, Harris A, Malinovsky V, Martin B. Regulation of intraocular pressure after water drinking. *J Glaucoma*. 1999;8:111-116.
32. Jo SH, Lee CK. The effect of caffeinated energy drink consumption on intraocular pressure in young adults. *J Korean Ophthalmol*. 2015;56:1096-1103.
33. Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacoter*. 2002;36:992-995.
34. Illechie AA, Tetteh S. Acute effects of consumption of energy drinks on intraocular pressure and blood pressure. *Clinical Optometry*. 2011;3:5-12.
35. Read SA, Collins MJ. Water drinking influences eye length and IOP in young healthy subjects. *Exp Eye Res*. 2010;91:180-185.
36. Susanna R, Clement C, Goldberg I, Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45:625-631.
37. Salcedo H, Arciniega D, Mayorga M, Wu L. Role of the water-drinking test in medically treated primary open angle glaucoma patients. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41:421-424.
38. Susanna R, Hatanaka M. The water-drinking test: a review. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;7:413-416.
39. Hučko B, Ferková SL, Ďuriš S, Rybář J, Pavlášek P. Glaucoma vs. biomechanical properties of cornea. *J Mech Eng*. 2019;69:111-116.
40. Gunvant P. Glaucoma - current clinical and research aspects. *InTech*; 2011. Chapter 6, Kirstein EM, Elsheikh A, Gunvant P: Tonometry - Past, Present and Future; p. 85-108.
41. Yang K, Xu L, Fan Q, Zhao D, Ren S. Repeatability and comparison of new Corvis ST Parameters in normal and keratoconus eyes. *Sci Rep*. 2019;9(1):15379.
42. Qian CX, Duperré J, Hassanaly S, Harissi-Dagher M. Pre- versus post-dilution changes in intraocular pressure: their clinical significance. *Can J Ophthalmology*. 2012;5:448-452.
43. Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Understanding the mechanism of the water drinking test: the role of fluid challenge volume in patients with medically controlled primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38:4-9.
44. Susanna R, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1298-1301.
45. Susanna CN, Susanna R Jr., Hatanaka M, et al. Comparison of the intraocular pressure changes during the water drinking test between different fluid volumes in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:950-956.
46. Botek M, Sládečková B, Krejčí J, Pluháček F, Najmanová E. Acute hydrogen-rich water ingestion stimulates cardiac autonomic activity in healthy females. *Acta Gymnica*, 2021;51:e2021.009.
47. Chen W, Chen Z, Xiang Y, Deng C, Zhang H, Wang J. Simultaneous influence of sympathetic autonomic stress on Schlemm's canal, intraocular pressure and ocular circulation. *Sci Rep*. 2019;9: 20060.