

# L'ASSUNZIONE DI SELENIO PUÒ AIUTARE A PREVENIRE LA FORMAZIONE DI CATARATTA LEGATA ALL'ETÀ: DATI DEL NHANES (NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY) 2001-2008

*Baiwei Xu<sup>1,2,3</sup>, Zhongwei Liu<sup>1,2,3</sup>, Jiangyue Zhao<sup>1,2,3\*</sup> and Ziyang Yu<sup>1,2,3\*</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China*

*<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Eye Hospital of China Medical University, Shenyang, China*

*<sup>3</sup>Key Lens Research Laboratory of Liaoning Province, Shenyang, China*

*Front. Nutr., 27 January 2023; Sec. Nutritional Epidemiology; Volume 10 - 2023*

Gli oligoelementi sono essenziali nella dieta a causa della varietà di ruoli che svolgono nei processi vitali e metabolici dell'organismo. Questo studio ha esaminato la relazione tra l'assunzione giornaliera di oligoelementi nella dieta e la formazione della cataratta utilizzando i dati raccolti nel National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. Dopo lo screening, sono stati inclusi 7.525 afroamericani di età pari o superiore a 50 anni e adulti statunitensi di età pari o superiore a 55 anni. È stata identificata una significativa relazione inversa tra il selenio e la formazione di cataratta nei soggetti di età compresa tra 64 e 75 anni. Pertanto, questi risultati mostrano come il selenio assunto con la dieta quotidiana in quantitativi elevati rispetto alla media di assunzione possa essere utile per la prevenzione della cataratta.

## INTRODUZIONE

La cataratta è una delle principali cause di cecità e disabilità visiva, circa 16 milioni di persone in tutto il mondo ne sono affette. Gli oligoelementi svolgono un ruolo importante in una varietà di processi metabolici e vitali nel corpo umano. Questo studio mirava a indagare l'associazione tra l'assunzione giornaliera di oligoelementi e l'incidenza di cataratta correlata all'età sulla base dei dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008.

## Metodi

In questo studio sono stati analizzati ferro, zinco, rame e selenio in soggetti di età pari o superiore a 50 anni per gli afroamericani e di età pari o superiore a 55 anni negli adulti

statunitensi. L'analisi di regressione logistica multivariata è stata utilizzata in diversi modelli per studiare l'associazione tra assunzione di oligoelementi e cataratta.

## Risultati

Dopo lo screening, 7.525 soggetti sono stati inclusi in questo studio. È stata trovata un'associazione negativa significativa tra l'assunzione di selenio e l'incidenza di cataratta utilizzando l'analisi di regressione logistica multivariata (modello 1:OR = 0,998, 95% CI = 0,997-1,000; modello 2:OR = 0,997, 95% CI = 0,995-1,000 e modello 3:OR = 0,998, IC 95% = 0,995-1,000). Dopo aver diviso l'assunzione di selenio in quantili, sono state osservate significative associazioni negative tra l'assunzione di selenio e la cataratta nel primo quantile del modello 3, nel quarto e nel quinto quantile di tutti i modelli. Nelle analisi dei sottogruppi ottenuti per età e sesso, è stata osservata un'associazione negativa significativa solo nelle donne di età compresa tra 65 e 74 anni.

## DISCUSSIONE

Questo studio sottolinea come il mantenimento dell'assunzione giornaliera di selenio nella dieta a livelli più elevati rispetto alla media sia utile per la prevenzione della cataratta e come l'aumento dell'assunzione giornaliera di selenio nella dieta nelle donne americane di età compresa tra 65 e 74 anni possa contribuire alla prevenzione della cataratta legata all'età. L'assunzione di ferro, zinco, rame potrebbe non essere associata alla cataratta senile

## INTRODUZIONE

La cataratta è generalmente definita come l'opacizzazione del cristallino. La cataratta è una delle principali cause di cecità e disabilità visiva, circa 16 milioni di persone in tutto il mondo ne sono affette<sup>(1-5)</sup>. Più di 541.000 interventi di rimozione della cataratta vengono eseguiti per un costo di oltre 3,8 miliardi di dollari ogni anno negli Stati Uniti<sup>(6)</sup>. Ciò indica che la cataratta è un grave problema oltre che per la salute umana anche da un punto di vista socioeconomico. La cataratta legata all'età è generalmente definita come cataratta che si manifesta a partire dai 50 anni di età<sup>(7)</sup>. Si ritiene che i meccanismi dello stress ossidativo abbiano un ruolo nel processo patologico di formazione della cataratta: quando il danno ossidativo nel cristallino si accumula continuamente fino a superare la sua capacità antiossidante intrinseca, porta all'aggregazione delle proteine del cristallino e all'apoptosi delle cellule epiteliali del cristallino umano<sup>(8, 9)</sup>. Studi epidemiologici hanno rivelato diversi fattori di rischio per la cataratta legata all'età, come età, obesità, diabete, fumo e condizioni di vita disagiate<sup>(10-14)</sup>.

Attualmente le modalità di trattamento della cataratta per le quali è stata affermata l'efficacia sono solo la chirurgia e la tecnica chirurgica più comunemente utilizzata è la facoemulsificazione e la sostituzione del cristallino<sup>(15)</sup>. È stata ampiamente utilizzata la chirurgia della cataratta con piccole incisioni in modo da accelerare il recupero post-

operatorio dei pazienti e migliorare la qualità della visione post-operatoria (4). Tuttavia ci possono essere delle complicanze associate alla chirurgia della cataratta legate alla qualità visiva dei pazienti, come la rottura capsulare posteriore, il distacco della retina, la maculopatia da trazione miopica progressiva, ecc. <sup>(16-18)</sup>. Pertanto, un'efficace prevenzione della catarattogenesi è forse il modo migliore per combattere i danni visivi causati dalla cataratta.

Gli oligoelementi presenti nel corpo umano includono ad esempio rame, selenio, zinco, manganese, cobalto, cromo e molibdeno, che funzionano come cofattori o come gruppi prostetici legati agli enzimi <sup>(19-23)</sup>. Il ruolo di questi oligoelementi nelle malattie è al centro della ricerca attuale. Attualmente, i ricercatori hanno osservato che esistono differenze nei livelli di concentrazione degli oligoelementi nell'umor acqueo, nel cristallino e nel plasma dei pazienti affetti da cataratta <sup>(24, 25)</sup>. Questa differenza è presente in modo simile in altre malattie degli occhi legate all'età <sup>(26)</sup>. Shearer et al. hanno scoperto che solo il selenio era in grado di causare la cataratta da solo e che altri sette oligoelementi prevenivano la cataratta indotta dal selenio, con il mercurio che mostrava la più forte capacità protettiva <sup>(27)</sup>. Anche la selenite ha una forte capacità di indurre la cataratta e, a causa di questa proprietà, la cataratta indotta da selenite nel sistema modello del ratto è stata ampiamente utilizzata negli studi e nelle ricerche sulla cataratta <sup>(28-30)</sup>. Questi studi sono stati tutti in grado di indicare la stretta relazione tra oligoelementi e cataratta. Tuttavia, recentemente Post et al. hanno scoperto che bassi livelli sierici di selenio possono essere un fattore di rischio di cataratta legata all'età <sup>(31)</sup>. Ciò è in contrasto con le scoperte precedenti, forse indicando che l'effetto del selenio sulla cataratta resta da indagare in maniera più approfondita. Anche gli effetti di altri oligoelementi sulla cataratta e il meccanismo molecolare specifico devono essere confermati definitivamente da ulteriori studi. Per indagare ulteriormente la relazione tra oligoelementi e cataratta, è stato quindi condotto questo studio. Questo studio ha utilizzato il database NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) e il suo scopo era quello di analizzare l'associazione tra l'assunzione di oligoelementi e l'incidenza di comparsa della cataratta, in modo da fornire una base per guidare la corretta e utile integrazione degli oligoelementi.

## **MATERIALI E METODI**

### **Fonte dei dati e selezione dei soggetti**

Questo studio si basa sui dati NHANES che vanno dal 2001 al 2008. NHANES è un programma nazionale di ricerca trasversale volto a valutare lo stato fisico degli americani, eseguito dal National Center for Health Statistics (NCHS). I soggetti NHANES erano tutti partecipanti civili statunitensi, i quali avevano tutti accettato misurazioni complete. Ogni ciclo di NHANES è un'indagine trasversale indipendente. Il comitato di revisione etica della ricerca NCHS ha approvato il protocollo di indagine per NHANES. Tutti i partecipanti hanno dato il consenso informato scritto <sup>(32)</sup>. Facendo riferimento a studi precedenti, sono stati fissati i criteri di inclusione per l'età di 50 anni o più per i neri non ispanici e 55 anni

o più per le altre razze <sup>(33)</sup>. Nello studio sono stati identificati un totale di 28.332 soggetti sottoposti a visita oftalmica e alla fine sono stati inclusi 7.525 soggetti. 20.807 soggetti sono stati esclusi per i seguenti motivi: (1) Nessun dato valido sulla diagnosi di cataratta; (2) Nessun dato valido sull'assunzione di oligoelementi; (3) Non soddisfavano i criteri di inclusione dell'età di cui sopra.

### **Criteri di identificazione della cataratta**

Il National Health and Nutrition Examination Survey ha chiesto ai partecipanti di età pari o superiore a 20 anni se si fossero sottoposti a chirurgia oftalmica per la cataratta prima del loro esame oculare <sup>(34)</sup>. Se i partecipanti hanno risposto di sì, sono stati definiti come affetti da cataratta in questo studio. Sono stati esclusi i partecipanti con mancata risposta o risposta incerta. A causa dell'aumento del tasso e della soglia più bassa per la chirurgia della cataratta negli Stati Uniti <sup>(4, 35)</sup>, la chirurgia della cataratta auto-riferita può essere in grado di rappresentare una cataratta clinicamente significativa. Questo criterio di definizione della cataratta è stato utilizzato anche in studi precedenti <sup>(36, 37)</sup>.

### **Determinazione dell'assunzione di vari oligoelementi e dell'apporto energetico giornaliero**

I dati relativi alla dieta dei partecipanti sono stati raccolti nell'intervista di persona utilizzando il metodo automatizzato a passaggi multipli (AMPM). I partecipanti hanno ricordato tutti gli alimenti che avevano consumato il giorno precedente e lo hanno detto al personale. Il personale ha calcolato la quantità di vari nutrienti ingeriti quotidianamente in base a quanto detto dai soggetti. L'AMPM è uno strumento di raccolta di dati della dieta giornaliera dell'USDA e un metodo di richiamo completamente computerizzato. Il NHANES Mobile Examination Center (MEC) ha fornito una serie di guide di misurazione che hanno facilitato i partecipanti a descrivere la quantità di alimenti che avevano ingerito <sup>(38)</sup>. Nel nostro studio sono stati inclusi quattro oligoelementi di ferro, rame, zinco, selenio.. L'assunzione giornaliera di energia è stata utilizzata per valutare la quantità totale di cibo che i partecipanti consumavano quotidianamente.

### **Valutazione delle variabili**

Sono state prese in considerazione variabili demografiche come età, razza/etnia, sesso e livello di istruzione da includere in questo studio. Questi dati demografici sono stati ottenuti attraverso interviste faccia a faccia con l'aiuto dei computer <sup>(39)</sup>. Lo stato sociale e lo stato di vita influiscono sul benessere fisico. Ma questi indicatori non potevano essere quantificati, quindi sono stati presi i dati demografici di cui sopra per valutare lo stato sociale e lo stato di vita dei partecipanti. Diabete mellito, fumo, obesità/sovrappeso sono tutti fattori di rischio per la comparsa della cataratta legata all'età, pertanto queste <sup>(40-44)</sup> sono tutte variabili incluse in questo studio. La condizione di presenza della patologia del diabete è stata definita mediante diagnosi auto-riportata dai partecipanti <sup>(45)</sup>. Lo stato di fumatore è stato definito in base ai livelli sierici di cotinina per valutare sia la quantità di fumo diretto che indiretto <sup>(46, 47)</sup>. L'obesità e il sovrappeso sono stati definiti dall'indice di

massa corporea (BMI). Il BMI è stato calcolato dal peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri (kg/m<sup>2</sup>)<sup>(48)</sup>.

### **Analisi statistica**

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SAS 9.4. NHANES utilizza un metodo di campionamento stratificato e multistadio, quindi sono stati incorporati pesi e strati di campionamento. Per le variabili continue, sono state utilizzate medie ed errori standard (SE) espressi con t-test per confrontare le variabili caratteristiche dei partecipanti. Per le variabili categoriche, sono state espresse percentuali e SE con il test Chi-quadrato di Rao Scott per confrontare le variabili caratteristiche dei partecipanti. Sono stati utilizzati modelli di regressione logistica per determinare l'associazione di vari apporti di oligoelementi con la presenza di cataratta. Per determinare meglio la loro associazione, sono stati selezionati tre modelli. Il modello 1 è stato adattato per età, razza, sesso e livello di istruzione per correggere l'influenza delle caratteristiche demografiche. Modello 2 = Modello 1 e regolato da diabete, indice di massa corporea e apporto energetico giornaliero per correggere l'influenza dell'assunzione giornaliera di cibo, obesità e diabete. Modello 3 = Modello 2 e regolato dalla cotinina sierica per correggere l'influenza del fumo. Poiché è stata osservata un'associazione significativa tra selenio e cataratta, per studiare meglio l'associazione tra i due, è stata utilizzata la metodologia statistica della regressione quantile tra selenio e cataratta dopo aver diviso i livelli di assunzione di selenio in quantili. Infine, poiché l'età e il sesso erano i fattori di rischio più importanti, sono state eseguite analisi di sottogruppi per età e sesso. A causa dell'impostazione dei criteri di inclusione, i partecipanti di età compresa tra 50 e 54 anni erano tutti neri e, per evitare questo pregiudizio di selezione, le analisi dei sottogruppi sono state eseguite a partire dall'età di 55 anni in ogni decennio come un unico gruppo. Il genere è stato raggruppato in maschi e femmine. Tutti i risultati dell'analisi statistica con un valore p a due code <0,05 sono stati considerati significativi.

### **Descrizione delle informazioni di riferimento del campione dello studio**

La tabella 1 mostra i dati demografici e altri dati caratteristici dei partecipanti con e senza cataratta. Di tutti i partecipanti inclusi, 1.570 avevano la cataratta, il 18,10% del totale dopo la ponderazione, 5.955 non avevano la cataratta e l'81,90% del totale dopo la ponderazione. Tutti i partecipanti con cataratta avevano assunzioni significativamente inferiori di oligoelementi, tra cui ferro (13.948 vs. 14.812 mg), zinco (10.269 vs. 11.114 mg), rame (1.151 vs. 1.261 mg), selenio (85.698 vs. 98.267 µg). Differenze significative sono state osservate anche là dove si consideravano altre variabili. L'età avanzata, il sesso femminile, la razza bianca non ispanica e i gruppi con un livello di istruzione inferiore avevano tutti maggiori probabilità di avere la cataratta.

Tabella 1 Campioni dello studio

Variables		Cataract (+)	Cataract (-)	p-value
<b>Continuous variables, mean (SD)</b>				
Unweighted counts		1570	5955	
Age (years)		75.040 (0.288)	64.840 (0.167)	<0.001
Iron intake (mg)		13.948 (0.235)	14.812 (0.193)	<0.001
Zinc intake (mg)		10.269 (0.214)	11.114 (0.241)	0.001
Copper intake (mg)		1.151 (0.0308)	1.261 (0.0220)	<0.001
Selenium intake (µg)		85.698 (1.309)	98.267 (1.284)	<0.001
Energy (kcal)		1672.820 (19.086)	1886.280 (20.793)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		28.051 (0.190)	28.862 (0.118)	<0.001
Serum cotinine (ng/mL)		28.932 (2.518)	50.664 (2.167)	<0.001
<b>Category variables, (%)</b>				
Cataract		18.100 (0.700)	81.900 (0.700)	
Gender	Male	35.800 (1.200)	46.800 (0.700)	<0.001
	Female	64.200 (1.200)	53.200 (0.700)	
Race	Mexican American	2.700 (0.500)	4.100 (0.600)	<0.001
	Other Hispanic	2.300 (0.600)	2.700 (0.600)	
	Non-Hispanic white	84.900 (1.500)	76.600 (1.800)	
	Non-Hispanic black	6.600 (0.800)	12.800 (1.300)	
	Other race—including multi-racial	3.600 (0.600)	3.700 (0.500)	
Education level	Less than 9 <sup>th</sup> grade	16.000 (1.200)	9.000 (0.700)	<0.001
	9–11 <sup>th</sup> grade (Includes 12 <sup>th</sup> grade with no diploma)	16.300 (1.400)	12.300 (0.700)	
	High school grad/GED or equivalent	26.700 (1.700)	27.700 (1.000)	
	Some college or AA degree	24.200 (1.300)	25.000 (1.000)	
	College graduate or above	16.800 (1.600)	26.000 (1.400)	
Diabetes mellitus	(+)	27.000 (1.500)	16.200 (0.800)	<0.001
	(-)	73.000 (1.500)	83.800 (0.800)	

### Associazione tra assunzione di ferro, zinco, rame, selenio e presenza di cataratta

La tabella 2 mostra le associazioni che esistevano tra l'assunzione di vari oligoelementi e la cataratta come affrontato dai modelli di regressione logistica multivariata. In tutti i modelli è stata mostrata una significativa associazione negativa tra assunzione di selenio e cataratta incidente (modello 1:OR = 0,998, 95% CI = 0,997–1,000; modello 2:OR = 0,997, 95% CI = 0,995–1,000; modello 3:OR = 0,998, IC 95% = 0,995–1,000). Nessuna associazione significativa con la cataratta è stata osservata per l'assunzione di ferro, zinco, rame.

Tabella 2. Associazione tra assunzione di ferro, zinco, rame, selenio e cataratta.

Variables	Model 1 <sup>a</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 2 <sup>b</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 3 <sup>c</sup> OR (95% CI)	p-value
Iron intake	0.999 (0.986~1.0130)	0.901	0.993 (0.978~1.00900)	0.370	0.994 (0.978~1.00900)	0.436
Zinc intake	1.00800 (0.996~1.0200)	0.179	1.00900 (0.997~1.0210)	0.138	1.00900 (0.997~1.0210)	0.154
Copper intake	0.996 (0.937~1.0590)	0.897	0.987 (0.927~1.0520)	0.695	0.984 (0.920~1.0520)	0.625
Selenium intake	0.998 (0.997~1.000)	0.0481	0.997 (0.995~1.000)	0.0184	0.998 (0.995~1.000)	0.0275

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for age, race, gender, educational level.

<sup>b</sup>Model 2: further adjusted for diabetes mellitus, BMI, daily energy intake.

<sup>c</sup>Model 3: further adjusted for serum cotinine.

### Relazione tra diversi quantili di selenio e la presenza di cataratta

La tabella 3 mostra l'analisi dell'associazione dei diversi gradi di assunzione di selenio con la cataratta dopo aver diviso l'assunzione di selenio in quantili. I quantili dei livelli di assunzione di selenio erano 55,9, 75,9, 97,4 e 129,6 µg. Nel primo quantile del modello 3 (OR = 0,985, 95% CI = 0,971-0,999) e nel quarto (modello 1:OR = 0,979, 95% CI = 0,960-0,998; modello 2:OR = 0,979, 95% CI = 0,958-1,000; modello 3:OR = 0,977, 95% CI = 0,956-0,998) e quinto quantile (modello 1:OR = 0,996, 95% CI = 0,992-0,999; modello 2:OR = 0,996, 95% CI = 0,992-1,000; modello 3:OR = 0,996, IC 95% = 0,992-0,999) di tutti i modelli, è stata osservata una significativa associazione negativa tra assunzione di selenio e cataratta.

Tabella 3. Associazione tra livelli di assunzione di selenio e cataratta per i diversi quantili.

Variables		Model 1 <sup>a</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 2 <sup>b</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 3 <sup>c</sup> OR (95% CI)
Selenium intake	Q1 (<55.9 µg)	0.995 (0.980~1.010)	0.512	0.988 (0.974~1.002)	0.0815	0.985 (0.971~0.999)
	Q2 (55.9~75.9 µg)	0.992 (0.957~1.028)	0.647	0.987 (0.949~1.0280)	0.527	0.985 (0.945~1.0280)
	Q3 (75.9~97.4 µg)	0.993 (0.963~1.0250)	0.678	0.990 (0.961~1.0190)	0.477	0.990 (0.960~1.0200)
	Q4 (97.4~129.6 µg)	0.979 (0.960~0.998)	0.0318	0.979 (0.958~1.000)	0.452	0.977 (0.956~0.998)
	Q5 (> 129.6 µg)	0.996 (0.992~0.999)	0.0172	0.996 (0.992~1.000)	0.0305	0.996 (0.992~0.999)

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for age, race, gender, educational level.

<sup>b</sup>Model 2: further adjusted for diabetes mellitus, BMI, daily energy intake.

### Analisi dei sottogruppi per età e sesso

La tabella 4 presenta l'associazione tra cataratta e selenio nei partecipanti di sesso maschile e femminile di età diverse. In accordo con questi risultati, è stata osservata solo un'associazione negativa significativa nelle donne di età compresa tra 65 e 74 anni in tutti i modelli (modello 1:OR = 0,994, IC 95% = 0,990-0,999; modello 2:OR = 0,992, IC 95% = 0,985-1,000; modello 3:OR = 0,992, IC 95% = 0,984-1,000). Nessuna associazione significativa è stata osservata per altre età per le donne e per tutte le età per gli uomini.

Tabella 4. Associazione tra assunzione di selenio e cataratta in diverse età e sesso.

Variables		Model 1 <sup>a</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 2 <sup>b</sup> OR (95% CI)	p-value	Model 3 <sup>c</sup> OR (95% CI)	p-value
Male	55~64 years	0.995 (0.988~1.00300)	0.191	0.998 (0.985~1.0110)	0.763	0.998 (0.985~1.0120)	0.809
	65~74 years	1.000 (0.996~1.00400)	0.968	1.00300 (0.998~1.00800)	0.189	1.00300 (0.998~1.00700)	0.219
	75~85 years	1.000 (0.997~1.00300)	0.902	0.998 (0.994~1.00200)	0.255	0.998 (0.994~1.00200)	0.307
Female	55~64 years	1.003 (0.997~1.00800)	0.312	0.990 (0.961~1.0190)	0.943	1.00100 (0.994~1.00800)	0.822
	65~74 years	0.994 (0.990~0.999)	0.0235	0.992 (0.985~1.000)	0.0433	0.992 (0.984~1.000)	0.0387
	75~85 years	0.997 (0.993~1.00200)	0.233	0.996 (0.991~1.00100)	0.120	0.996 (0.991~1.00100)	0.141

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for race, educational level.

<sup>b</sup>Model 2: further adjusted for diabetes mellitus, BMI, daily energy intake.

<sup>c</sup>Model 3: further adjusted for serum cotinine.



## DISCUSSIONE

Questo studio ha incluso dati trasversali su larga scala provenienti da quattro cicli NHANES. I risultati della regressione logistica hanno mostrato una significativa associazione negativa tra l'assunzione di selenio e la cataratta. Non c'erano associazioni significative tra l'assunzione di ferro, rame e zinco e la cataratta. Pertanto, il nostro studio sottolinea che l'aumento dell'assunzione di selenio nella dieta quotidiana può ridurre il rischio di cataratta. Questa nozione è stata successivamente confermata nel modello di regressione logistica multivariata eseguito dopo aver diviso l'assunzione di selenio in quantili. Poiché sono state osservate associazioni negative significative nel primo quantile del modello 3, nel quarto e nel quinto quantile di tutti i modelli, è stato ipotizzato che il mantenimento dell'assunzione giornaliera di selenio nella dieta a livelli inferiori o superiori sia utile per la prevenzione della cataratta. Nelle analisi dei sottogruppi aggiustate per età e sesso, l'associazione inversa dell'assunzione di selenio con la cataratta è stata osservata solo tra le donne statunitensi di età compresa tra 65 e 74 anni. Quattro oligoelementi, ferro, zinco, rame e selenio, hanno un ruolo non trascurabile nel corpo umano e sono coinvolti in tutti gli aspetti delle attività fisiologiche umane <sup>(49-54)</sup>, così come nel sistema visivo <sup>(55-57)</sup>. Il meccanismo dello stress ossidativo ha svolto un ruolo importante nel processo patologico della cataratta, in cui erano coinvolti ferro, zinco e rame <sup>(58-64)</sup>. Tuttavia, la relazione tra questi tre oligoelementi e la cataratta non è stata ben confermata nel presente studio <sup>(62, 65-71)</sup>. Ciò è coerente con il nostro studio, che forse indicava che l'assunzione di questi tre oligoelementi aveva una relazione trascurabile con la cataratta. Nei nostri risultati, il selenio è stata l'unica variabile significativa, che merita la nostra massima attenzione. Per tutto il tempo, ratti con assunzione di alte dosi di selenite sono stati frequentemente utilizzati per preparare modelli animali di cataratta, che sono in grado di riflettere lateralmente l'effetto promotore di alte dosi di selenio sulla cataratta <sup>(28, 72)</sup>. I risultati trasversali di Post et al. hanno mostrato che bassi livelli sierici di selenio hanno mostrato un'associazione positiva con la cataratta legata all'età solo nel primo quartile dei livelli sierici di selenio (OR = 7,969, p < 0,01) <sup>(31)</sup>. Mentre i risultati dello studio SELECT Eye Endpoints (SEE) condotto da Christen et al. ha indicato che ulteriori 200 µg/die di L-selenometionina al giorno come fonte di supplemento di selenio durante una media di 5,6 anni di follow-up non portava un effetto protettivo del selenio sulla cataratta legata all'età <sup>(33)</sup>. Nello studio di Xiangjia Zhu et al., dopo l'integrazione orale di diverse dosi di selenio a ratti con cataratta indotta dalla soluzione di naftalene, è stato possibile osservare il rallentamento dell'aumento della densità del cristallino o la diminuzione della densità torbida a tutte le dosi di assunzione di selenio. E hanno anche osservato un aumento dell'attività della glutazione perossidasi (GPx) nel cristallino dei ratti del gruppo integrato con Se. Ciò suggerisce che l'integrazione di selenio è in grado di rallentare lo sviluppo della cataratta indotta dal naftalene rallentando lo stress ossidativo <sup>(73)</sup>. L'assunzione con la dieta è l'accesso del corpo principale al selenio e il selenio negli alimenti comprende sia forme organiche che inorganiche.

Le forme organiche di selenio includono selenometionina e selenocisteina e la loro



biodisponibilità è elevata, fino al 90-95%; la forma inorganica del selenio include selenite, selenidi, ecc., e la sua biodisponibilità è bassa, solo 80-85%<sup>(54)</sup>. Gli effetti di queste due forme di selenio sulla cataratta sono distinti. Per la forma organica del selenio, dopo l'incorporazione della selenocisteina mediata dal tRNA, si possono sintetizzare una varietà di selenoproteine, tra cui GPx e tioredossina riduttasi (TrxR), tra le altre, che hanno una potente capacità antiossidante; forme organiche di selenio sono in grado di prevenire la catarattogenesi combattendo lo stress ossidativo<sup>(54, 74-76)</sup>. La forma inorganica del selenio è nello stato di ossidazione; questo potrebbe aggravare lo stress ossidativo e quindi favorire la cataratta<sup>(74)</sup>. Inoltre, la selenite è anche in grado di promuovere la cataratta attraverso meccanismi quali l'alterazione del metabolismo epiteliale, l'accumulo di calcio, la proteolisi indotta da calpaina, la precipitazione dei cristallini e la perdita del citoscheletro<sup>(28)</sup>. In particolare, Huang et al. hanno anche scoperto che l'effetto della selenite sulla lente è cambiato nel tempo, con una diminuzione del 30% nella replicazione del DNA nelle cellule epiteliali della lente osservata a 6-12 ore dopo la somministrazione della selenite nei ratti, ma un aumento dell'80% nella replicazione del DNA nella lente le cellule epiteliali sono state osservate entro 24 ore. Ciò suggerisce che la selenite, dopo un periodo di azione sul cristallino, ha un effetto che passa dal danno causato dallo stress ossidativo alla riparazione dell'epitelio del cristallino<sup>(77)</sup>. In combinazione con i nostri risultati, ipotizziamo che il motivo per cui il selenio ha un effetto protettivo sulla cataratta solo a dosi sempre più basse potrebbe essere il divario nella biodisponibilità tra le forme organiche e inorganiche del selenio e i diversi tempi di mantenimento di alte concentrazioni di selenite all'interno del lente con conseguenti effetti diversi. Poiché la biodisponibilità della forma organica del selenio è maggiore di quella della forma inorganica, a basse dosi nella dieta di selenio, la forma organica del selenio assorbita dall'organismo predomina, a quel punto la forma organica del selenio esercita effetti antiossidanti, svolgendo così un ruolo protettivo nei confronti della cataratta. Ma quando l'assunzione di selenio aumenta, l'assorbimento di forme inorganiche di selenio aumenta nel corpo e cominciano a manifestarsi una serie di effetti dannosi sul cristallino. Poiché in questo momento l'effetto protettivo esercitato dalla forma organica del selenio era similmente potenziato con l'aumentare della dose, non mostrava un effetto negativo assoluto che promuoveva la cataratta. Tuttavia, poiché l'assunzione di selenio continua a salire a livelli più elevati, all'interno del cristallino è sufficiente mantenere concentrazioni di selenite più elevate per un periodo di tempo prolungato, a quel punto gli effetti riparatori della selenite sulle cellule del cristallino iniziano a manifestarsi e, insieme alle selenoproteine, esercitano un effetto protettivo sul cristallino, quindi contro la cataratta. Il motivo per cui il selenio ha gradualmente esercitato effetti diversi sulla cataratta a diversi livelli di assunzione è dovuto al fatto che i principali siti di aggregazione del selenio nel corpo umano sono fegato, muscoli e reni. Di tutto il selenio ingerito dall'uomo, la dose di selenio in grado di aggregarsi nel cristallino è bassa. Pertanto, solo quando si verifica un grande cambiamento nell'assunzione di selenio si ha un cambiamento influente nella quantità di selenio accumulato all'interno del cristallino, con conseguente potente effetto sul cristallino<sup>(78)</sup>. Tuttavia, sebbene abbiamo riscontrato

un ruolo protettivo del selenio nella cataratta, poiché il selenio è un nutriente essenziale per l'uomo, la prevenzione della cataratta riducendo l'assunzione di selenio non è la soluzione migliore. Pertanto, raccomandiamo maggiormente che le persone anziane prevenivano la cataratta aumentando moderatamente l'assunzione di selenio nella loro dieta quotidiana. Nei risultati dell'analisi dei sottogruppi, non è stata osservata alcuna associazione significativa nei maschi di tutte le età. Questo è simile ai risultati di Christen et al. <sup>(33)</sup>. Un'associazione negativa significativa è stata osservata nelle donne di età compresa tra 65 e 74 anni, suggerendo che un aumento dell'assunzione di selenio può essere un fattore protettivo per le donne in questa fascia di età della cataratta. Questo risultato è stato ottenuto forse a causa del fatto che l'astinenza da estrogeni gioca un ruolo nella cataratta <sup>(79)</sup>. Un altro studio NHANES ha mostrato che l'età media della menopausa tra le donne statunitensi arruolate nello studio dal 2001 al 2008 era di 49,9 anni <sup>(80)</sup>. Il decorso della cataratta è lungo e va dall'inizio dei cambiamenti patologici ai sintomi percepiti dai pazienti. E quando si verificano sintomi visivi, il tempo in cui i pazienti vanno in ospedale e si sottopongono a intervento di cataratta viene ritardato a causa di fattori psicologici o socioeconomici personali. I risultati osservati nel nostro studio dovrebbero quindi essere ampiamente coerenti con la situazione attuale. Nel complesso, per le donne, l'assunzione di integratori di selenio all'inizio della menopausa può aiutare a prevenire la cataratta. Nel presente studio, poiché non erano disponibili dati diretti sulla prevalenza della cataratta nel periodo NHANES 2001-2008, possiamo solo stimare approssimativamente la prevalenza della cataratta in base alle informazioni sulla chirurgia della cataratta. Questo approccio è stato ampiamente utilizzato in precedenti studi sulla cataratta utilizzando il database NHANES <sup>(36, 37, 81, 82)</sup>. Tuttavia, la plausibilità di questo approccio non è stata discussa in dettaglio in studi precedenti, ma riteniamo che sia necessario. Innanzitutto, lo studio di Varma et al. ha stimato che la prevalenza della cataratta fosse del 19,50% nella popolazione statunitense <sup>(83)</sup> e la meta-analisi di Hashemi et al. ha indicato che la prevalenza mondiale della cataratta era di circa il 17,20% <sup>(84)</sup>. Mentre nel presente studio, la chirurgia della cataratta rappresentava il 18,10% di tutti i partecipanti, il che era coerente con i dati di cui sopra. In secondo luogo, in termini di copertura chirurgica della cataratta (CSC), la CSC è stata definita come la percentuale di pazienti con cataratta sottoposti a intervento di cataratta come percentuale del numero totale di pazienti con cataratta <sup>(85)</sup>. Per quanto ne sappiamo, non ci sono studi condotti sulle CSC per la popolazione degli Stati Uniti, ma sulla base dei dati del sondaggio RAAB (Rapid Assessment of Avoidable Blindness), i ricercatori hanno condotto studi approfonditi sulle CSC per altri paesi, ad esempio Tabin et al. ha indicato che le CSC possono raggiungere il 50-70% nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo <sup>(85)</sup>, mentre Szabó et al. ha indicato che i CSC in Ungheria, che è lo stesso paese sviluppato degli Stati Uniti, sono ancora più alti, fino al 90% <sup>(86)</sup>. Sulla base dei dati di cui sopra, possiamo prevedere che gli Stati Uniti, in quanto paese sviluppato e con un alto livello di assistenza medica, dovrebbero avere anche CSC di alto livello e la maggior parte dei pazienti con cataratta è in grado di sottoporsi a intervento di cataratta. Infine, anche il costo ridotto della chirurgia della cataratta e i maggiori guadagni in termini di salute per i

pazienti dopo l'intervento chirurgico sono ragioni dell'aumento delle CSC <sup>(87)</sup>. Nel loro insieme, riteniamo che i dati sulla chirurgia della cataratta in questo documento siano ampiamente rappresentativi della prevalenza della cataratta. Sebbene il nostro studio abbia beneficiato di un disegno di campionamento ragionevole per ottenere un campione di grandi dimensioni e una popolazione rappresentativa a livello nazionale, ci sono ancora alcuni limiti di questo studio che meritano di essere esplorati. In primo luogo, secondo il metodo NHANES di esame oftalmologico, possiamo conoscere solo i pazienti che hanno subito un intervento di cataratta e fornire una stima approssimativa di chi aveva la cataratta ma ancora non era ricorso all'intervento chirurgico. L'impossibilità di rilevare quei pazienti che avevano la cataratta ma non sono stati operati ci farebbe quindi sottostimare l'incidenza della cataratta nel nostro studio. In secondo luogo, le cataratte sono suddivise in sottotipi, ognuno dei quali presenta alcune differenze nella patogenesi e nei fattori di rischio che non sono disponibili nei risultati dell'esame oftalmologico NHANES. In terzo luogo, i dati sull'assunzione di nutrienti con la dieta sono stati accertati verbalmente attraverso il richiamo dei partecipanti e, sebbene basati sul metodo di misurazione completo e rigoroso NHANES, che consente un accesso accurato ai dati sui nutrienti dietetici per un'ampia percentuale di partecipanti, potrebbe esserci ancora una piccola percentuale di partecipanti con vari gradi di bias di richiamo. In quarto luogo, poiché il contenuto di questi oligoelementi nel siero, nell'umor acqueo e nel cristallino non era presente nei risultati dello studio NHANES del 2001-2008, questi risultati potrebbero essere influenzati da altri fattori, come i diversi livelli di assorbimento digestivo del soggetto. Infine, come studio trasversale, non è possibile definire direttamente la causalità tra le variabili osservate. Tuttavia, il nostro studio ha anche una serie di punti di forza insostituibili. In primo luogo, questo è il primo studio a indagare l'associazione tra l'assunzione di oligoelementi e il rischio di incidenza della cataratta attraverso un'indagine basata sulla popolazione rappresentativa a livello nazionale. In secondo luogo, per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio a segnalare che un'assunzione elevata e bassa di selenio è protettiva contro la cataratta. In terzo luogo, questo è anche il primo studio a segnalare effetti differenti dell'assunzione di selenio sulla cataratta in diversi sessi. In quarto luogo, è anche il primo studio che ha esplorato in dettaglio la disponibilità di dati da studi relativi alla cataratta in NHANES 2001-2008.

## **CONCLUSIONI**

Il nostro studio sottolinea che il mantenimento dell'assunzione giornaliera di selenio nella dieta a livelli più elevati è utile per la prevenzione della cataratta e che l'aumento dell'assunzione giornaliera di selenio nella dieta nelle donne americane di età compresa tra 65 e 74 anni può contribuire alla prevenzione della cataratta legata all'età. L'assunzione di ferro, zinco, rame potrebbe non essere associata all'incidenza della cataratta senile.

## Bibliografia

1. Leske MC, Sperduto RD. The epidemiology of senile cataracts: a review. *Am J Epidemiol.* (1983). 118:152–65. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113625
2. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol.* (2017) 28:98–103. doi: 10.1097/ICU.0000000000000340
3. Khairallah M, Kahloun R, Bourne R, Limburg H, Flaxman S, Jonas J, et al. Number of people blind or visually impaired by cataract worldwide and in world regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2015) 56:6762–9. doi: 10.1167/iovs.15-17201
4. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta J. Cataracts. *Lancet.* (2017) 390:600–12. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5
5. Gbd 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the right to sight: an analysis for the global burden of disease study. *Lancet Glob Health.* (2021) 9:e144–60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
6. Taylor A. Associations between nutrition and cataract. *Nutr Rev.* (1989) 47:225–34. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02848.x
7. Shiels A, Hejtmancik JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. *Exp Eye Res.* (2017) 156:95–102. doi: 10.1016/j.exer.2016.06.011
8. Liu X, Hao J, Xie T, Malik TH, Lu C, Liu C, et al. Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress. *Aging Cell.* (2017) 16:934–42. doi: 10.1111/acel.12645
9. Periyasamy P, Shinohara T. Age-related cataracts: role of unfolded protein response, Ca(2+) mobilization, epigenetic DNA modifications, and loss of Nrf2/Keap1 dependent cytoprotection. *Prog Retin Eye Res.* (2017) 60:1–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.08.003
10. Klein BE, Klein R, Lee KE. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol.* (1998) 126:782–90. doi: 10.1016/S0002-9394(98)00280-3
11. West S, Munoz B, Emmett EA, Taylor HR. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol.* (1989) 107:1166–9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020232031
12. Glynn RJ, Christen WG, Manson JE, Bernheimer J, Hennekens CH. Body mass index. An independent predictor of cataract. *Arch Ophthalmol.* (1995) 113:1131–7. doi: 10.1001/archophth.1995.01100090057023
13. Hodge WG, Whitcher JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev.* (1995) 17:336–46. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036197
14. Miglior S, Bergamini F, Migliavacca L, Marighi P, Orzalesi N. Metabolic and social risk factors in a cataractous population. A case-control study. *Dev Ophthalmol.* (1989) 17:158–64. doi: 10.1159/000417021
15. Davis G. The evolution of cataract surgery. *Mol Med.* (2016) 113:58–62.
16. Yao Y, Lu Q, Wei L, Cheng K, Lu Y, Zhu X. Efficacy and complications of cataract surgery in high myopia. *J Cataract Refract Surg.* (2021) 47:1473–80. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000664
17. Chan E, Mahroo OA, Spalton DJ. Complications of cataract surgery. *Clin Exp Optom.* (2010) 93:379–89. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00516.x
18. Goel R, Shah S, Malik KP, Sontakke R, Golhait P, Gaonker T. Complications of manual small-incision cataract surgery. *Indian J Ophthalmol.* (2022) 70:3803–11.
19. Sourkes TL. Influence of specific nutrients on catecholamine synthesis and metabolism. *Pharmacol Rev.* (1972) 24:349–59.
20. Baecker T, Mangus K, Pfaender S, Chhabra R, Boeckers TM, Grabrucker AM. Loss of COMMD1 and copper overload disrupt zinc homeostasis and influence an autism-associated pathway at glutamatergic synapses. *Biometals.* (2014) 27:715–30. doi: 10.1007/s10534-014-9764-1
21. Vogler NW, Betti VM, Goldberg JM, Tzounopoulos T. Mechanisms underlying long-term synaptic zinc plasticity at mouse dorsal cochlear nucleus glutamatergic synapses. *J Neurosci.* (2020) 40:4981–96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0175-20.2020
22. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience.* (2009) 158:126–36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.061
23. Ramirez-Bello V, Martinez-Seoane J, Fernández-Silva A, Amero C. Zinc and copper ions induce aggregation of human beta-crystallins. *Molecules.* (2022) 27:2970. doi: 10.3390/molecules27092970
24. Micun Z, Falkowska M, Młynarczyk M, Kochanowicz J, Socha K, Konopińska J. Levels of trace elements in the lens, aqueous humour, and plasma of cataractous patients—a narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:10376. doi: 10.3390/ijerph191610376

25. Dolar-Szczasny J, Świłch A, Flieger J, Tatarczak-Michalewska M, Niedzielski P, Proch J, et al. Levels of trace elements in the aqueous humor of cataract patients measured by the inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Molecules*. (2019) 24:4127. doi: 10.3390/molecules24224127
26. Bede-Ojimadu O, Orish CN, Bocca B, Ruggieri F, Frazzoli C, Orisakwe OE. Trace elements exposure and risk in age-related eye diseases: a systematic review of epidemiological evidence. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog*. (2021) 39:293–339. doi: 10.1080/26896583.2021.1916331
27. Shearer TR, Anderson RS, Britton JL. Influence of selenite and fourteen trace elements on cataractogenesis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (1983) 24:417–23.
28. Shearer TR, Ma H, Fukiage C, Azuma M. Selenite nuclear cataract: review of the model. *Mol Vis*. (1997) 3:8.
29. Anderson RS, Trune DR, Shearer TR. Histologic changes in selenite cortical cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (1988) 29:1418–27.
30. Bunce GE, Hess JL, Batra R. Lens calcium and selenite-induced cataract. *Curr Eye Res*. (1984) 3:315–20. doi: 10.3109/02713688408997215
31. Post M, Lubiński W, Lubiński J, Krzystolik K, Baszuk P, Muszyńska M, et al. Serum selenium levels are associated with age-related cataract. *Ann Agric Environ Med*. (2018) 25:443–8. doi: 10.26444/aaem/90886
32. Centers for Disease Control and Prevention. About the National Health and Nutrition Examination Survey. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (2022).
33. Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, Darke AK, Crowley JJ, Goodman PJ, et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. (2015) 133:17–24. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3478
34. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Vision (VIQ\_E). (2022)
35. Lundström M, Goh P, Henry Y, Salowi MA, Barry P, Manning S, et al. The changing pattern of cataract surgery indications: a 5-year study of 2 cataract surgery databases. *Ophthalmology*. (2015) 122:31–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.047
36. Zhang X, Cotch M, Ryskulova A, Primo S, Nair P, Chou C, et al. Vision health disparities in the United States by race/ethnicity, education, and economic status: findings from two nationally representative surveys. *Am J Ophthalmol*. (2012) 154(Suppl. 6):S53–62. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.045
37. Wang W, Schaumberg DA, Park SK. Cadmium and lead exposure and risk of cataract surgery in U.S. adults. *Int J Hyg Environ Health*. (2016) 219:850–6. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.07.012
38. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Dietary Interview – Total Nutrient Intakes, First Day (DR1TOT\_E). (2022).
39. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Demographic Variables & Sample Weights (DEMO\_E). (2022)
40. Thompson J, Lakhani N. Cataracts. *Prim Care*. (2015) 42:409–23. doi: 10.1016/j.pcp.2015.05.012
41. Kelly SP, Thornton J, Edwards R, Sahu A, Harrison R. Smoking and cataract: review of causal association. *J Cataract Refract Surg*. (2005) 31:2395–404. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.06.039
42. Ye J, He J, Wang C, Wu H, Shi X, Zhang H, et al. Smoking and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2012) 53:3885–95. doi: 10.1167/iovs.12-9820
43. Janghorbani M, Amini M. Cataract in type 2 diabetes mellitus in Isfahan, Iran: incidence and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol*. (2004) 11:347–58. doi: 10.1080/09286580490888753
44. Pan CW, Lin Y. Overweight, obesity, and age-related cataract: a meta-analysis. *Optom Vis Sci*. (2014) 91:478–83. doi: 10.1097/OPX.0000000000000243
45. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Diabetes (DIQ\_E). (2022).
46. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Cotinine – Serum (COT\_D). (2022)
47. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Cotinine – Serum & Total NNAL – Urine (COTNAL\_E). (2022)
48. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008



- Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Body Measures (BMX\_E). (2022).
49. Garcia-Castineiras S. Iron, the retina and the lens: a focused review. *Exp Eye Res.* (2010) 90:664–78. doi: 10.1016/j.exer.2010.03.003
50. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* (2021) 31:107–25. doi: 10.1038/s41422-020-00441-1
51. Scheiber I, Dringen R, Mercer JF. Copper: effects of deficiency and overload. *Met Ions Life Sci.* (2013) 13:359–87. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_11
52. Kahlson MA, Dixon SJ. Copper-induced cell death. *Science.* (2022) 375:1231–2. doi: 10.1126/science.abo3959
53. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Phys.* (2009) 79:768–72.
54. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients.* (2021) 13:3256. doi: 10.3390/nu13093256
55. Amemiya T. The eye and nutrition. *Jpn J Ophthalmol.* (2000) 44:320. doi: 10.1016/S0021-5155(00)00161-1
56. Kaminska A, Romano G, Rejdak R, Zweifel S, Fiedorowicz M, Rejdak M, et al. Influence of trace elements on neurodegenerative diseases of the eye—the glaucoma model. *Int J Mol Sci.* (2021) 22:4323. doi: 10.3390/ijms22094323
57. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero A, Vagge A, Maestri A, et al. The role of nutrition and nutritional supplements in ocular surface diseases. *Nutrients.* (2020) 12:952. doi: 10.3390/nu12040952
58. Zigler JJ, Huang QL, Du X. Oxidative modification of lens crystallins by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and chelated iron. *Free Radic Biol Med.* (1989) 7:499–505. doi: 10.1016/0891-5849(89)90025-7
59. Lee W, Park SY, Park TK, Kim HK, Ohn YH. Mature cataract and lens-induced glaucoma associated with an asymptomatic intralenticular foreign body. *J Cataract Refract Surg.* (2007) 33:550–2. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.09.043
60. Loh A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL. Iron homeostasis and eye disease. *Biochim Biophys Acta.* (2009) 1790:637–49. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.11.001
61. Wei Z, Hao C, Huangfu J, Srinivasagan R, Zhang X, Fan X. Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* (2021) 167:94–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.010
62. Chakraborty I, Kunti S, Bandyopadhyay M, Dasgupta A, Chattopadhyay GD, Chakraborty S. Evaluation of serum zinc level and plasma SOD activity in senile cataract patients under oxidative stress. *Indian J Clin Biochem.* (2007) 22:109–13. doi: 10.1007/BF02913326
63. Olofsson EM, Marklund SL, Behndig A. Enhanced diabetes-induced cataract in copper-zinc superoxide dismutase-null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2009) 50:2913–8. doi: 10.1167/iovs.09-3510
64. Olofsson EM, Marklund SL, Karlsson K, Brännström T, Behndig A. In vitro glucose-induced cataract in copper-zinc superoxide dismutase null mice. *Exp Eye Res.* (2005) 81:639–46. doi: 10.1016/j.exer.2005.03.022
65. Talebnejad MR, Azimi A, Khalili MR, Meshksar A. The role of trace elements in pseudoexfoliation syndrome: a cross-sectional study. *J Ophthalmic Vis Res.* (2021) 16:165–70. doi: 10.18502/jovr.v16i2.9079
66. Dawczynski J, Blum M, Winnefeld K, Strobel J. Increased content of zinc and iron in human cataractous lenses. *Biol Trace Elem Res.* (2002) 90:15–23. doi: 10.1385/BTER:90:1-3:15
67. Cumurcu T, Mendil D, Etikan I. Levels of zinc, iron, and copper in patients with pseudoexfoliative cataract. *Eur J Ophthalmol.* (2006) 16:548–53. doi: 10.1177/112067210601600408
68. Yang W, Yu W, Li Z. [The study on superoxide dismutase and trace element in patients with senile cataract]. *Yan Ke Xue Bao.* (2000) 16:246–8.
69. Chen CZ. [Analysis of 7 elements in the serum and lens of senile cataract patients]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* (1992) 28:355–7.
70. Soares FM, Nogueira N d, Marreiro D d, Carvalho CM, Monte SJ, Neto JM, et al. [Plasma and erythrocyte zinc concentrations in elderly patients with and without senile cataract in a tertiary eye care center at Teresina-Piauí]. *Arq Bras Oftalmol.* (2008) 71:674–8. doi: 10.1590/S0004-27492008000500012
71. Akyol N, Değer O, Keha EE, Kili S. Aqueous humour and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br J Ophthalmol.* (1990) 74:661–2. doi: 10.1136/bjo.74.11.661
72. Shearer TR, Anderson RS, Britton JL, Palmer EA. Early development of selenium-induced cataract: slit lamp evaluation. *Exp Eye Res.* (1983) 36:781–8. doi: 10.1016/0014-4835(83)90032-5
73. Zhu X, Lu Y. Selenium supplementation can slow the development of naphthalene cataract. *Curr Eye Res.* (2012) 37:163–9. doi: 10.3109/02713683.2011.639123
74. Zeng H. Selenium as an essential micronutrient: roles in cell cycle and apoptosis. *Molecules.* (2009) 14:1263–78. doi: 10.3390/molecules14031263

75. Dai J, Liu H, Zhou J, Huang K. Selenoprotein R protects human lens epithelial cells against D-galactose-induced apoptosis by regulating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Sci.* (2016) 17:231. doi: 10.3390/ijms17020231
76. Naziroglu M, Karaoglu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology.* (2004) 195:221–30. doi: 10.1016/j.tox.2003.10.012
77. Huang LL, Hess JL, Bunce GE. DNA damage, repair, and replication in selenite-induced cataract in rat lens. *Curr Eye Res.* (1990) 9:1041–50. doi: 10.3109/02713689008997578
78. Mehdi Y, Hornick J, Istasse L, Dufasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* (2013) 18:3292–311. doi: 10.3390/molecules18033292
79. Zetterberg M, Celojovic D. Gender and cataract—the role of estrogen. *Curr Eye Res.* (2015) 40:176–90. doi: 10.3109/02713683.2014.898774
80. Appiah D, Nwabuo CC, Ebong IA, Wellons MF, Winters SJ. Trends in age at natural menopause and reproductive life span among US women, 1959–2018. *JAMA.* (2021) 325:1328–30. doi: 10.1001/jama.2021.0278
81. De La Cruz N, Shabaneh O, Appiah D. The association of ideal cardiovascular health and ocular diseases among US adults. *Am J Med.* (2021) 134:252.e–9.e. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.004
82. Zhu Z, Liao H, Wang W, Scheetz J, Zhang J, He M. Visual impairment and major eye diseases in chronic kidney disease: the national health and nutrition examination survey, 2005–2008. *Am J Ophthalmol.* (2020) 213:24–33. doi: 10.1016/j.ajo.2020.01.002
83. Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, et al. The Los Angeles latino eye study: design, methods, and baseline data. *Ophthalmology.* (2004) 111:1121–31. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.001
84. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, Aghamirsalim M, Pakbin M, Ramin S, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* (2020) 34:1357–70. doi: 10.1038/s41433-020-0806-3
85. Tabin G, Chen M, Espandar L. Cataract surgery for the developing world. *Curr Opin Ophthalmol.* (2008) 19:55–9. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f154bd
86. Szabó D, Sándor GL, Tóth G, Pék A, Lukács R, Szalai I, et al. Visual impairment and blindness in Hungary. *Acta Ophthalmol.* (2018) 96:168–73. doi: 10.1111/aos.13542
87. Baltussen R, Sylla M, Mariotti SP. Cost-effectiveness analysis of cataract surgery: a global and regional analysis. *Bull World Health Organ.* (2004) 82:338–45.