POVEZANOST SENILNE NUKLEARNE MRENE I SERUMSKIH POKAZATELJA METABOLIZMA ŽELJEZA, LIPIDA I ŽUČNIH KISELINA U PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLESTI I HIPERLIPIDEMIJOM

Strunje, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:375638

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ivana Strunje

POVEZANOST SENILNE NUKLEARNE MRENE I SERUMSKIH POKAZATELJA METABOLIZMA ŽELJEZA, LIPIDA I ŽUČNIH KISELINA U PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLESTI I HIPERLIPIDEMIJOM

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ivana Strunje

POVEZANOST SENILNE NUKLEARNE MRENE I SERUMSKIH POKAZATELJA METABOLIZMA ŽELJEZA, LIPIDA I ŽUČNIH KISELINA U PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLESTI I HIPERLIPIDEMIJOM

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Suzana Matić, dr. med.

Komentor rada: izv. prof. dr. sc. Josip Barać, dr. med.

Rad ima 72 lista.

ZAHVALA

Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Suzani Matić, dr.med. na svakom savjetu, ohrabrenju, svesrdnoj pomoći te uloženom vremenu i trudu tijekom planiranja i izrade ove doktorske disertacije. Posebna mi je čast biti njena doktorandica.

Hvala i prof.dr.sc. Željku Debeljaku, mag.biochem., na nesebičnoj pomoći, svakom savjetu i razgovoru prilikom izrade i planiranja ove doktorske disertacije.

Hvala djelatnicima Klinike za očne bolesti, Odjel za prednji segment oka, glaukom i kirurgiju vjeđa i orbite, KBC Osijek na pomoći i suradnji prilikom izrade doktorske disertacije.

Hvala djelatnicima Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Osijek na svesrdnoj pomoći i radu tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Hvala djelatnicima Katedre za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinskog fakulteta Osijek na suradnji i pomoći prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Hvala prof.dr.sc. Mirti Benšić na velikoj pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Posebno hvala mojoj obitelji, posebice roditeljima Snježani i Darku na podršci tijekom trajanja studija i izrade doktorske disertacije.

Hvala mojoj baki Janji.

I naposljetku, posebno hvala mome suprugu Antoniju. Hvala ti za svaki trenutak ohrabrenja, svaki savjet i veliko razumijevanje u svakom trenutku.

Ivana Strunje (rođ. Pivić-Kovačević)

S A D R Ž A J

1 . Uvod....1
1.1. Senilna mrena....1
1.1.1. Anatomija leće....1
1.1.2. Podjela i epidemiologija senilne mrene....1
1.1.3. Etiologija i patofiziologija nastanka mrene....3
1.1.4. Klasifikacija mrene....4
1.2. Kirurgija mrene....5
1.2.1. Ekstrakapsularna ekstrakcija mrene....6
1.2.2. Ultrazvučna operacija mrene – fakoemulzifikacija....7
1.2.3. Laserska operacija mrene....8
1.3. Dijabetes i mrena....8
1.4. Serumski čimbenici i nastanak senilne mrene u dijabetičara....9
1.4.1. Serumske žučne kiseline i nastanak senilne mrene u dijabetičara....9
1.4.2. Serumsko željezo i nastanak senilne mrene u dijabetičara....10
1.4.3. Serumski lipidi i nastanak senilne mrene u dijabetičara....11
2. Hipoteza....12
3. Ciljevi istraživanja....13
4. Ispitanici i metode....14
4.1. Ustroj studije....14
4.2. Ispitanici....14
4.3. Kliničke metode....15
4.3.1. Opći oftalmološki pregled....15
4.3.2. Klasifikacija stupnja zamućenja leće....15
4.3.3. Operacija mrene metodom ultrazvučne fakoemulzifikacije....15
4.4. Biokemijske metode....16
4.5. Statističke metode....17
5. Rezultati....18
5.1. Osnovna obilježja ispitanika....18
5.2. Žučne kiseline u serumu po skupinama....18
5.3. Pokazatelji metabolizma željeza u serumu po skupinama....19
5.4. Pokazatelji metabolizma lipida u serumu po skupinama....23
5.5. Korelacija vrijednosti žučnih kiselina u serumu sa stupnjem zamućenja leće....25

5.6. Korelacija vrijednosti parametara metabolizma željeza u serumu sa stupnjem zamućenja leće 27
5.7. Korelacija vrijednosti parametara metabolizma lipida u serumu sa stupnjem zamućenja leće 29
6. Rasprava 30
6.1. Karakteristike istraživanih skupina 31
6.2. Analiza žučnih kiselina u serumu po skupinama 31
6.3. Analiza pokazatelja metabolizma željeza u serumu po skupinama 33
6.4. Analiza pokazatelja metabolizma lipida u serumu po skupinama 36
6.5. Analiza korelacije vrijednosti žučnih kiselina, metabolizma željeza i metabolizma lipida sa stupnjem zamućenja leće 38
7. Zaključci 40
8. Sažetak 41
9. Summary 42
10. Literatura 43
11. Životopis 58
12. Prilozi 61

Popis oznaka i kratica

Chol	ukupni kolesterol
CK	kreatin kinaza
CKD EPI	procjena glomerularne filtracije (engl.*Equations for Glomerulal Filtration Rate*)
DM	diabetes mellitus
DM+KAT	diabetes mellitus + katarakta
DM+KAT+HIPERLIP	diabetes mellitus + katarakta + hiperlipidemija
ECCE	ekstrakapsularna ekstrakcija leće (engl. E*xtracapsular Cataract Extraction*)
ER	endoplazmatski retikulum
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
Fe	željezo
FER	feritin
FLACS	femtosekond laserska kirurgija mrene (engl. *Femto Second Laser Cataract Surgery*)
HDL-Ch	kolesterol visoke gustoće (engl.*High Density Cholesterol*)
HIPERLIP	hiperlipidemija
IOL	intraokularna leća (engl. *Intraocular Lens*)
KAT	senilna mrena-katarakta
KDIGO	Društvo za poboljšanje ishoda liječenja bubrežnih bolesti (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)
LDL-Ch	kolesterol niske gustoće (engl. *Low Density Cholesterol*)
LOCS III	klasifikacija mrene (engl.*Lens Opacities Classification System LOCS III*)
MICS	mikroincizijska operacije katarakte (engl. *Microincision Cataract Surgery)*
ROS	reaktivne vrste kisika (engl. *Reactive Oxygen Species*)
UDCA	ursodeoksikolna kiselina (engl. *Ursodeoxycholic Acid*)
UIBC	nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl.*Unsaturated Iron Binding Capacity*)
UZV	ultrazvuk

TGC	trigliceridi
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *Total Iron Binding Capacity*)
TRFE	transferin
TRSAT	transferinska saturacija
TUDCA	tauroursodeoksikolna kiselina (engl. *Tauroursodeoxycholic Acid*)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

Popis slika

Slika 1. Vrsta mrena. a) Nuklearna mrena, b) maturna mrena, c) kortikalna mrena (slike iz osobne arhive).....5
Slika 2. Prijeoperativni nalaz nuklearne mrene (a) i poslijeoperativni (b) nalaz na oku nakon ECCE-operacije i ugradnje IOL (engl. Intraocular Lens) u stražnju sobicu (slike iz osobne arhive).....7

Popis tablica

Tablica 5.1. Deskriptivna statistika dobi ispitanika po skupinama.....18
Tablica 5.2. Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u serumu (µmol/l) po skupinama 19
Tablica 5.3. Deskriptivna statistika vrijednosti željeza u serumu (µmol/l) po skupinama.....20
Tablica 5.4. Deskriptivna statistika vrijednosti UIBC-a u serumu (µmol/l) po skupinama 20
Tablica 5.5. Deskriptivna statistika vrijednosti TIBC-a u serumu (µmol/l) po skupinama.....21
Tablica 5.6. Deskriptivna statistika vrijednosti saturacije transferina u serumu (%) po skupinama 21
Tablica 5.7. Deskriptivna statistika vrijednosti transferina u serumu (g/l) po skupinama 22
Tablica 5.8. Deskriptivna statistika vrijednosti feritina u serumu (µg/l) po skupinama.....22
Tablica 5.9. Deskriptivna statistika vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama 23
Tablica 5.10. Deskriptivna statistika vrijednosti triglicerida u serumu (mmol/l) po skupinama 24
Tablica 5.11. Deskriptivna statistika vrijednosti HDL-kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama 24
Tablica 5.12. Deskriptivna statistika vrijednosti LDL-kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama 25
Tablica 5.13. Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u odnosu na stupanj zamućenja leće.....26
Tablica 5.14. Deskriptivna statistika vrijednosti željeza, UIBC, TIBC, saturacije transferina, transferina i feritina u odnosu na stupanj zamućenja leće 28
Tablica 5.15. Deskriptivna statistika vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola u serumu u odnosu na stupanj zamućenja leće.....29

1 . Uvod

1.1. Senilna mrena

Senilna mrena *(lat. cataracta)* predstavlja svako zamućenje inače prozirne, kristaline prirodne leće u oku. Vodeći je reverzibilni uzrok sljepoće u svijetu (1). Smanjenje vidne oštrine uzrokovano zamućenjem prirodne leće povezano je s nižom kvalitetom života radi oštećenja funkcije vida i posljedičnog nastanka funkcionalne nesposobnosti (2). Identifikacija određenih rizičnih čimbenika povezanih sa zamućenjem prirodne leće mogla bi dovesti do smanjenja incidencije mrene u pacijenata mlađe životne dobi kao i do poboljšanja kvalitete života.

1.1.1. Anatomija leće

Leća je prozirno, bikonveksno tijelo, sastavni je dio srednje ovojnice oka, smještena između šarenice i staklastoga tijela, a zonulama koje polaze od perifernoga dijela leće *(lat. zonulae ciliares Zinni*) povezana je s cilijarnim tijelom. Obavijena je tankom kapsulom leće ispod koje se u prednjemu dijelu nalazi epitel. Središnji dio leće zove se nukleus, a između nukleusa i kapsule nalazi se korteks.

Leća ima prednji i stražnji pol, točke kroz koje prolazi zamišljeni pravac koji se naziva optička osovina te ekvator, područje najvećeg opsega leće. Budući da je avaskularni dio oka, lećni metabolizam se temelji na difuziji hranjivih sastojaka iz očne vodice. Nakon rođenja, nastavlja se polagani, kontinuirani rast leće tako da su anteroposteriorni i ekvatorijalni promjer leće u odrasle osobe veći nego u djeteta (iznose 4 mm, odnosno 10 mm) (3).

1.1.2. Podjela i epidemiologija senilne mrene

Pojavnost mrene i operacija mrene predstavlja značajan problem zdravstva i organizacije zdravstva s obzirom na to da se prevalencija katarakte povećava u osoba starijih od 49 godina. Rizik za nastanak mrene u razdoblju od 10 godina u osoba starijih od 49 godina iznosi 36 % za nuklearne mrene i 28 % za kortikalne mrene. Prosječna dob u kojoj se bolesnici podvrgavaju operaciji jest 75 godina. Pojavnost zamućenja leće nešto je češća kod žena, Afroamerikanaca, a nešto niža u visokoobrazovanih ljudi (4).

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization,* WHO) je još 1998. godine iznijela podatke da je 19,34 milijuna ljudi u svijetu slijepo zbog senilne mrene na oba oka što predstavlja 43 % uzroka ukupne sljepoće u svijetu. Unatoč razvoju tehnologije, ovaj se postotak svake godine povećava zbog porasta ukupne svjetske populacije, ali i zbog

duljeg životnog vijeka. Ove dvije činjenice navode da će do 2023. godine broj stanovnika starijih od 60 godina biti uduplan što će rezultirati još većim brojem smanjenja vidne oštrine uslijed mrene, ali i sljepoće u područjima gdje medicinska skrb nije dostupna zbog neravnomjerno raspoređene zdravstvene mreže i nedostupnosti kirurške usluge. Procjenjuje se da približno 100 milijuna ljudi na svijetu ima vidnu oštrinu manju od 6/60, a ova brojka je 4 puta veća ako se računa vidna oštrina 6/18 što još uvijek nije dostatno za upravljanje osobnim automobilom. Stoga je jasno koliko pad vidne oštrine, a pogotovo sljepoća uslijed mrene, nije samo medicinski, već i socioekonomski problem koji smanjuje radnu sposobnost, povećava stope bolovanja, a samim time i troškove poslovanja opterećujući državne budžete (5).

Mrene dijelimo prema mjestu zamućenja leće, stupnju zamućenosti i progresiji zamućenja, prema uzroku nastanka i vremenu nastanka (6,7). S obzirom na mjesto zamućenja leće, mrene dijelimo :

1) na nuklearne (centralno zamućenje leće)
2) na kortikalne (zamućenje korteksa leće)
3) na kapsularne (zamućenje prednje ili stražnje kapsulae)
4) na subkapsularne (zamućenje stražnje plohe leće).

S obzirom na stupanj zamućenja leće postoji:

1. imaturna mrena (nezrela, tj. djelomice zamućena leća)
2. maturna mrena (zrela, u cijelosti zamućena leća)
3. intumescentna mrena (leća povećanoga volumena zbog povećane količine vode u leći, što može pomaknuti šarenicu u konveksni položaj prema prednjoj očnoj sobici)
4. hipermaturna mrena (leća i kapsula postaju manji zbog transudacije tekućine iz leće)
5. Morgagnijeva mrena (hipermaturna mrena gdje se centralni dio leće likveficira i postaje providan).

S obzirom na vrijeme nastanka mrene dijelimo:

1. na kongenitalne
2. na juvenilne
3. na presenilne
4. na senilne.

Prema uzroku nastanka dijelimo ih:

1. na traumatsku mrenu (lat. *cataracta traumatica*)
2. na električnu mrenu (lat. *cataracta electrica*)
3. na dijabetičku mrenu (lat. *cataracta diabetica*)
4. na tetaničku mrenu (lat. *cataracta tetanica*)

5. na kompliciranu mrenu vezanu uz neke druge očne bolesti (lat. *cataracta complicata*).

1.1.3. Etiologija i patofiziologija nastanka mrene

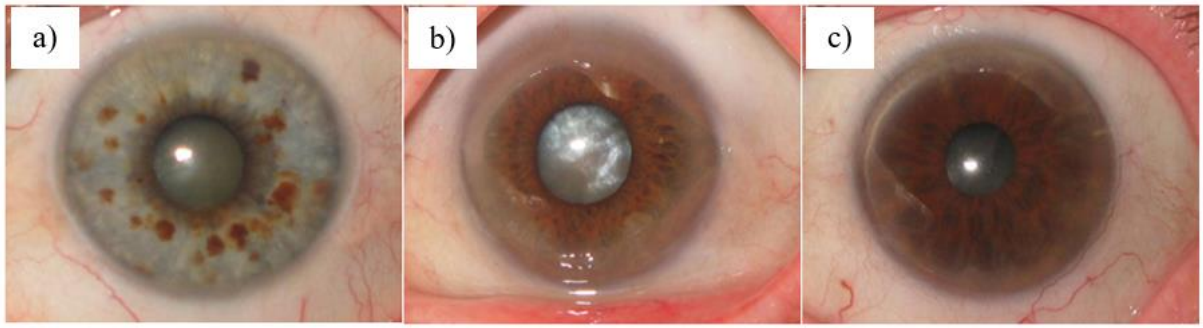
Etiologija mrene je multifaktorijalan proces potaknut oksidativnim oštećenjem uzrokovanim slobodnim kisikovim radikalima (8). Najčešće nastaje kao posljedica starenja – senilna mrena (9), a drugi najčešći uzroci nastanka zamućenja prirodne leće mogu biti pušenje (10,11), ultraljubičasto B *(*engl. *UV-B*) zračenje (11-13), šećerna bolest (12,14), upotreba kortikosteroida (15) i trauma oka. Prozirna, bikonveksna leća pomoću zonula koje polaze od njezinog perifernog dijela povezana je s cilijarnim tijelom. Leća je građena od kapsule, epitela, nukleusa i korteksa. Lećna je kapsula prozirna, elastična membrana građena od kolagena tipa IV i drugih proteina matriksa. Ispod prednje lećne kapsule nalazi se sloj lećnih epitelnih stanica koje su metabolički vrlo aktivne i odgovorne za odvijanje staničnih procesa kao što su biosinteza DNA, RNA, proteina i lipida. Također, odgovorne su i za proizvodnju ATP-a koji je nužan za opskrbu energetskih zahtjeva prirodne leće. Lećne epitelne stanice imaju snažnu mitotičku aktivnost. Novonastale lećne epitelne stanice migriraju iz tzv. germinativne zone prema ekvatoru gdje prolaze proces diferencijacije u stanice lećnih vlakana (16). Nukleus je središnji dio leće, a čine ga starija lećna vlakna. Korteks je dio leće koji se nalazi između nukleusa i kapsule leće, a čine ga novija lećna vlakna. Osnovne funkcije prirodne leće su održavanje vlastite prozirnosti, akomodacija i refrakcija zraka svjetlosti. Leća nema krvnih žila niti živčanih vlakana te njena prehrana u potpunosti ovisi o difuziji metabolita iz očne vodice. Proteini leće dijele se u dvije skupine: proteini topivi u vodi – kristalini, koji čine 80% ukupnih lećnih proteina i zaduženi su za održavanje prozirnosti leće, i proteini netopivi u vodi, koji čine preostalih 20% lećnih proteina i izgrađuju citoskelet i membrane stanica (17). Najveća metabolička aktivnost leće odvija se u epitelu i prednjem korteksu leće. Lećne epitelne stanice iskorištavaju glukozu i kisik za aktivan transport elektrolita, ugljikohidrata i aminokiselina. Prozirnost leće uvelike ovisi o ravnoteži vode i elektrolita unutar leće. Najvažniji supstrat za održavanje prozirnosti leće je glukoza jer omogućava proizvodnju energije koja se pohranjuje u molekulama ATP-a i važna je za funkcioniranje membranskih pumpi. Prema brojnim epidemiološkim i eksperimentalnim istraživanjima dokazano je da je oksidativni stres glavni čimbenik u nastanku i progresiji razvoja katarakte (18). Povećanje količine vode, natrijevih iona (Na^{2+}) i povećanje omjera natrij/kalij iona (Na^{2+}/K^{+}) koji je glavni pokazatelj vitalnosti leće, događa se u početnim fazama nastanka mrene. Proces sazrijevanja mrene praćen je i paralelnim porastom koncentracije kalcija (Ca^{2+}) u leći. U kasnijim fazama nastanka mrene, smanjuje se

količina vode, kalija (K^+), utrošenoga kisika, glukoze i askorbinske kiseline. S godinama se smanjuje i koncentracija fosfatnih spojeva u leći koji su u mladosti izvor za sintezu lećnih proteina. Glukoza kao ishodišna tvar lećnog metabolizma dijelom se razgrađuje putem Krebsova ciklusa limunske kiseline, a većim dijelom anaerobno, razgradnjom u mliječnu kiselinu. Upravo prekid lanca od razgradnje glukoze do obnavljanja proteinskih elemenata u leći predstavlja glavni okidač u početku nastanka mrene. Također, kritični trenutak za početak zamućenja leće jest i smanjenje količine glutationa i askorbinske kiseline što pomiče lećni metabolizam prema pH-kiseloj strani. Njihov manjak dovodi do aktivacije enzima b-proteaze, hidrolize većih proteinskih elemenata u manje i posljedično do porasta osmotskoga tlaka u leći i bubrenja leće. Fragmentacija proteina na još manje proteine može dovesti do njihove difuzije pod lećnu kapsulu što pomiče pH na alkalnu stranu što aktivira α-proteazu, koja dalje razgrađuje proteinske elemente. U leći raste količina natrija (Na^{2+}) iona i izjednačuje se s količinom u sobnoj vodici, dok koncentracija kalija (K^+) pada. Koncentracija kalcija (Ca^{2+}) raste te se on taloži u obliku kalcijeva fosfata, a kolesterinski kristali postaju vidljivi. Sve te promjene uzrokuju poremećaj histoloških struktura u leći. Lećna vlakna mijenjaju svoj sastav, bubre, hidroliziraju se, nastaju vakuole i vodene pukotine u leći koje se vide i klinički na biomikroskopu (19). Ukoliko proces nastane naglo, nastaje intumescentna mrena koja zahtijeva hitan kirurški zahvat jer može dovesti do akutnog angularnog glaukoma s posljedičnim porastom očnog tlaka koji ireverzibilno oštećuje vidni živac i može dovesti do sljepoće (20).

1.1.4. Klasifikacija mrene

Klinička klasifikacija mrene koja se temelji na stupnju zamućenja leće ili progresiji kliničkog nalaza nije dovoljna za objektivno kliničko praćenje bolesnika za potrebe bilo koje epidemiološke ili kliničke studije (Slika 1). Sustav klasifikacije zamućenja leće LOCS III *(*engl. *Lens Opacities Classification System-LOCS III)* je standardizirani sustav koji se koristi za usporedbu stupnja i vrste zamućenja leće (21,22). Sustav sadrži tri postave standardiziranih fotografija leće i ocjenjuje 4 karakteristike leće: nuklearno zamućenje (NO), boju nukleusa (NC), kortikalnu mrenu (NC), stražnju subkapsularnu mrenu (P). Nuklearno zamućenje (NO) i boja nukleusa (NC) su bodovane decimalnom skalom od 0.1 do 6.9, temeljene na postavi 6 standardiziranih fotografija. Kortikalna (C) i stražnja subkapsularna mrena (P) na decimalnoj skali su bodovane od 0.1 do 5.9 temeljem postave od 5 standardiziranih fotografija. LOCS III klasifikacija je preciznija od prethodnice LOCS II jer su intervali stupnjevanja suženi pa su stoga i male promjene u zamućenju leće i mjestu zamućenja bolje klinički definirane i

objektivizirane. Važnost ove klasifikacije je u objektivizaciji nalaza, lakšem praćenju mrene kao i u procjeni mogućih rizika kod operacijskog zahvata i prevencije neželjenih komplikacija tijekom operacije što svakako olakšava prijeoperativnu pripremu i prilagodbu same tehnike operacije kirurga stupnju i vrsti zamućenja leće. Upravo ovakav pristup olakšava zahvat, smanjuje komplikacije te poboljšava kvalitetu života nakon operacije mrene (23,24).



Slika 1. Vrsta mrena. a) Nuklearna mrena, b) maturna mrena, c) kortikalna mrena (slike iz osobne arhive)

1.2. Kirurgija mrene

Operacija mrene i ugradnja intraokularne leće najčešća je oftalmološka operacija na svijetu i predstavlja jedini učinkovit način liječenja mrene. U svijetu se obavi približno 10 milijuna operacija mrene na godišnjoj razini sa stopom od 100 do 6000 operacija ovisno o ekonomskoj razvijenosti zemlje (25). Sam zahvat predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za proračun svakog zdravstvenog sustava, no obzirom da je jedini terapijski način rehabilitacije vida, on je neodgodiv i neupitan. Razvojem tehnologije smanjene su komplikacije tijekom zahvata, ponajprije stopa endoftalmitisa, ali i mogućnost nastanka ekpulzivne hemoragije, kao najteže komplikacije operacije obzirom da se radi o zatvorenom sustavu oka pri operaciji.

Indikacije za operaciju mrene jesu:

1. poboljšanje vidne oštrine – najvažnija indikacija za operaciju mrene, koja ovisi o očekivanju osobe i njezinih životnih i radnih potreba
2. medicinska indikacija – kada klinički nalaz mrene kompromitira ostali nalaz očnih struktura i funkciju vida, npr. fakolitički glaukom ili intumescentna mrena koja izaziva sekundarni glaukom i porast tlaka te posljedično uzrokuje ireverzibilni gubitak vida (26,27,28)

3. kozmetska indikacija – kada se maturno zamućena leća makroskopski vizualizira kao bijela zjenica te se radi poboljšanja vida, ali i iz kozmetskoga razloga zamjenjuje umjetnom intraokularnom lećom (29) .

Operaciji mrene prethodi izračun intraokularne leće optičkom (30,31,32) ili ultrazvučnom biometrijom (33,34) te ugradnja leće s ciljem emetropnog postoperacijskog nalaza. Vrsta implantirane leće ovisi o radnim potrebama pacijenta, ali i o financijskim mogućnostima osobe, obzirom da multifokalne leće ne pokriva zdravstveno osiguranje Republike Hrvatske i moguće ju je ugraditi samo u privatnom sektoru (35,36,37,38).

Danas su najčešće primjenjivane tehnike operacije mrene ultrazvučna fakoemulzifikacija i ekstrakapsularna ekstrakcija mrene.

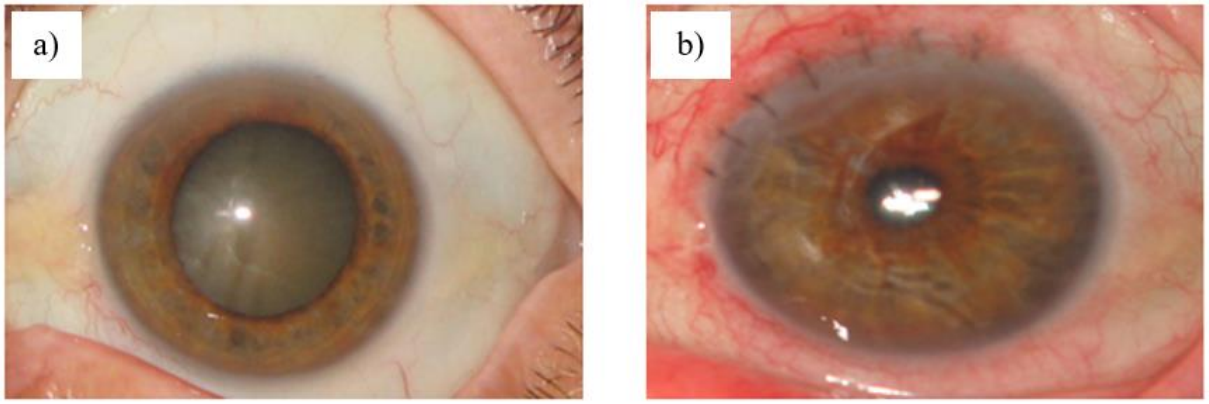
1.2.1. Ekstrakapsularna ekstrakcija mrene

Ekstrakapsularna ekstrakcija katarakte (lat. *extractio cataractae extracapsularis*) ili ECCE (engl. *extracapsular cataract extraction*) metoda je operacije katarakte prilikom koje se zamućena leća uklanja kroz otvor na prednjoj kapsuli leće i korneoskleralni rez te potom implantira umjetna intraokularna leća (39,40,41) (Slika 2).

Zahvat se izvodi u lokalnoj subtenonskoj ili parabulbarnoj anesteziji, odnosno općoj anesteziji, a sastoji se od nekoliko koraka: dilatacija zjenice pola sata prije operativnoga zahvata ukapavanjem lokalnoga midrijatika, antisepsa operativnoga polja povidon-jodidom, primjena lokalnoga anestetika 10 ml 2 %-tnoga lidokaina parabulbarno, postavljanje držača vjeđa, oslobađanje spojnice, korneoskleralni rez u dužini od oko 8 do 12 mm, aplikacija viskoelastičnoga sredstva u prednju očnu sobicu radi očuvanja endotela rožnice i održavanja volumena prednje sobice oka, otvaranje prednje kapsule, tzv. kapsulotomija, hidrodisekcija (odvajanje leće od kapsule s pomoću tekućine), manualna ekspresija leće kroz rez, ispiranje i aspiracija ostatnih lećnih masa, implantacija tvrde intraokularne leće u stražnju sobicu, šivanje korneoskleralnoga reza neresorptivnim monofilamentnim koncem tipa Prolen 10 ili Prolen 9 (42). Nedostatak je te tehnike veliki korneoskleralni rez od 8 do 12 mm i šavovi koji se skidaju tek 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata, a koji induciraju astigmatizam rožnice različitog oblika. Šavovi često izazivaju subjektivne poteškoće poput suzenja, crvenila i nakupljanja sekreta te se nakon operacije mora pojačati higijenski režim i produžiti kapljična terapija.

ECCE operacija i dalje ostaje metoda izbora u bolesnika s vrlo nestabilnim zonularnim aparatom, najčešće posttraumatski ili u slučajevima teškoga pseudoeksfolijativnog sindroma s

fakodonezom ili subluksacijom leće u staklovinu, kod komplicirane mrene uz stražnje sinehije i sekluziju pupile te hipermaturne mrene (lat. *cataracta nigra*).



Slika 2. Prijeoperativni nalaz nuklearne mrene (a) i poslijeoperativni (b) nalaz na oku nakon ECCE-operacije i ugradnje IOL (engl. Intraocular Lens) u stražnju sobicu (slike iz osobne arhive)

1.2.2. Ultrazvučna operacija mrene – fakoemulzifikacija

Ultrazvučna (UZV) operacija mrene ili fakoemulzifikacija (engl. *phacoemulsification*) predstavlja zlatni standard u operaciji mrene. Metodu je uveo i razradio oftalmolog, prof. Charles David Kelman iz New Yorka, 1967. godine (43,44,45).

Riječ je o mikrokirurškome zahvatu pristupom minimalnoga reza, kroz rožnični (engl. *clear cornea*) tunel od 2 do 3 mm i jedan postranični (engl. *port side*) od 1,5 mm. Usavršavanje tehnike podrazumijeva što manji ulazni tunel, minimalni unos UZV-energije u oku sondom i što manje manipulacija u oku kako bi se učinak na strukture u oku i na samom kirurškom rezu minimalizirao, a postigao optimalan kirurški i refrakcijski postoperativni nalaz.

Tijekom zahvata se piezoelektričnim efektom u oko preko fakosonde isporučuje UZV snaga od 26 do 60 kHz u oko. Nakon kapsulorekse od 5 mm, hidrodisekcije, aspiracije lećnog materijala i ostatnog korteksa, u oko se ugradi intraokularna leća prema ciljnom refrakcijskom nalazu i željama pacijenta za vid na željene udaljenosti. Ispere se viskoelastično sredstvo iz oka te se aplicira antibiotik u prednju očnu sobicu radi profilakse endoftalmitisa. Rezne rane se hidratiraju te nije potreban šav. Ovom metodom operira se 95 % populacije zapadne zemaljske hemisfere. Glavne prednosti ove metode su: minimalna incizija, brži oporavak oka te brži povratak u svakodnevni život i na radno mjesto, manji inducirani astigmatizam i manja incidencija poslijeoperativne upale. Jedini su nedostatci te metode troškovi operacije (skuplja od klasične), skupa tehnologija, duga krivulja učenja (46, 47, 48).

1.2.3. Laserska operacija mrene

Femto second laserska kirurgija mrene – FLACS (engl. *Femto Second Cataract Surgery*) predstavlja zadnji napredak u kirurgiji mrene. Primjena ovog lasera je ograničena zbog skupoće opreme i zbog još uvijek nemogućnosti izvođenja svih koraka operacije. Prednost primjene FLACS-a je u preciznom izvođenju nekoliko ključnih koraka operacije koji uključuju izvođenje rožničnih incizija, arkuatne keratotomije, kapsulorekse i fragmentacije leće. Ostale korake odrađuje kirurg manuelno i UZV operacijom. Navedene prednosti u odnosu na UZV fakoemulzifikaciju još uvijek su upitne i ne zna se je li ovaj laser generalno efikasniji od standardne UZV fakoemulzifikacije. Također, cijena ovog uređaja, a samim time i cijena operacije ograničava njegovu široku primjenu (49,50).

1.3. Dijabetes i mrena

Mrena je glavni uzrok smanjenja vidne oštrine kod dijabetičara zbog veće incidencije, ranije pojavnosti, brže progresije, ali bržeg razvoja komplikacija u samom oku što predstavlja veći imperativ za ranu dijagnozu, praćenje, liječenje i kirurški tretman koji je znatno zahtjevniji zbog pridruženih dijabetičkih promjena u oku, koje osim mrene uključuju i glaukom, promjene očne površine, dijabetičku retinopatiju i makulopatiju (51,52). Dijabetes i komplikacije su vodeći svjetski uzrok smrtnosti i obolijevanja, a očne komplikacije predstavljaju globalni zdravstveni i ekonomski problem svih zemalja (53,54). Dijabetička se mrena stoga može promatrati kao poseban klinički entitet i važno je prepoznati rizične čimbenike njezina nastanka kako bi se na vrijeme usporila progresija i komplikacije u oku koje ireverzibilno dovode do gubitka vida. Važno je i postaviti pravovremenu indikaciju za operacijom kako bi se na vrijeme pratile promjene stražnjeg segmenta i prevenirao nastanak dijabetičke retinopatije ili bar usporio. Očekuje se da će do 2030. godine oko 439 milijuna ljudi u svijetu bolovati od dijabetesa (55,56). Rizik za nastanak mrene je 2-5 puta veći kod dijabetičara kao i raniji nastanak već od 45. godine (57,58). Patogeneza očnih komplikacija je multifaktorijalna. Glavni uzrok nastanka dijabetičke mrene je hiperglikemija obzirom da metabolizam prirodne leće uglavnom ovisi o glukozi (59), a ne kisiku i odvija se većinskim dijelom putem anaerobne glikolize (60,61). Definicija patogeneze ključna je u razvoju što bolje farmakoterapije u budućnosti. Do sada se zna za nekoliko putova nastanka: osmotski stres uslijed aktivacije poliolskog puta (62), neenzimatska glikacija lećnih proteina (63,64,65,66) i povećan oksidativni stres (67,68,69,70). Hiperglikemija i osmotski stres dovode do nemogućnosti ulaska

sorbitola kroz leću što vodi porastu intralentalnoga tlaka i bubrenja leće s posljedičnim zamućenjem. Prava dijabetička mrena zapravo je osmotska mrena pri kojoj se smanjuje udio vode i nakuplja sorbitol u leći što dovodi do likvefakcije lećnih vlakana i apoptoze epitelnih lećnih stanica s ubrzanjem kataraktogeneze (71,72). Ubrzana glikacija uslijed neenzimatske reakcije između viška glukoze i proteina može proizvesti superoksidne radikale i ubrzati nastanak mrene (73). Povećani oksidativni stres uslijed kronične hiperglikemije može povećati oksidacijsko opterećenje i ubrzati nastanak mrene. Antioksidacijski kapacitet je smanjen, a opterećenje slobodnim radikalima povećano pa leća postaje osjetljivija na oksidativni stres. Smanjenje antioksidativnog kapaciteta ubrzano je povećanom glikacijom i defektima antioksidativne enzimske aktivnosti (74). Klinička slika zamućene leće subjektivno korelira s padom vidne oštrine i dolaskom pacijenta na pregled. Rizik za nastanak pridruženih komplikacija veći je kod duljeg trajanja dijabetesa, većeg indeksa tjelesne mase (engl. *Body mass indeks* – BMI*),* kod više glikemije i višeg sistemskog krvnog tlaka te kod postojanja nefropatije (75).

1.4. Serumski čimbenici i nastanak senilne mrene u dijabetičara

Pojavnost mrene u pacijenata s dijabetesom povezana je s promjenama serumskih vrijednosti žučnih kiselina, feritina i kolesterola. S obzirom na to da u dosadašnjim istraživanjima nije ispitivan utjecaj serumskih pokazatelja metabolizma željeza, lipida i žučnih kiselina na stupanj zamućenja leće u dijabetičara u istom uzorku ispitanika, ovo istraživanje objedinjuje i utvrđuje povezanost navedenih serumskih parametara s mrenom u pacijenata s dijabetesom i hiperlipidemijom kod bijele rase. Iako je operacija mrene najefikasniji način liječenja, detekcija mogućih čimbenika koji bi mogli usporiti nastanak mrene predstavlja izazov i otvorila bi put novim farmakoterapijskim smjernicama.

1.4.1. Serumske žučne kiseline i nastanak senilne mrene u dijabetičara

Nekontrolirani dijabetes u starijoj životnoj dobi uslijed oksidativnog stresa i promjena glikacije dovodi do znatnog smanjenja šaperonske aktivnosti alfa lećnog kristalina i do agregacije lećnih proteina (76). Žučne kiseline u leći nastaju oksidacijom kolesterola te se njihov sadržaj s godinama smanjuje posljedično oksidativnom oštećenju molekula kolesterola (77). U dosadašnjim istraživanjima na animalnim modelima dokazano je da žučne kiseline kao što su ursodeoksikolna kiselina (UDCA) i tauroursodeoksikolna kiselina (TUDCA) imaju ulogu

u očuvanju stabilizacije proteinske konformacije α-kristalina djelujući poput kemijskih šaperona (77,78). Danas se UDCA prodaje kao antioksidans, koji bi mogao djelovati i kataraktogeno (79). Sintetizira se iz kolne kiseline i odobrena je i registrirana za liječenje bolesti jetre i žučnjaka (80). UDCA je registirana za prevenciju oksidativnog oštećenja. Dokazano je i da terapija UDCA za vrijeme trudnoće prevenira oksidativno oštećenje fetalne jetre regulirajući aktivnost katalaze, glutation peroksidaze, glutation S transferaze, povećavajući vrijednost reduciranog glutationa i smanjujući apoptozu uslijed oksidativnog stresa (81). Druga kiselina – TUDCA, može suprimirati smrt lećnih epitelnih stanica. U dosadašnjim istraživanjima na humanoj populaciji nije ispitivana koncentracija žučnih kiselina u serumu i moguća povezanost sa stupnjem zamućenja očne leće.

1.4.2. Serumsko željezo i nastanak senilne mrene u dijabetičara

Željezo je važan element u brojnim biološkim procesima i u sustavima se nalazi u oksidacijskim stanjima Fe^{3+} i Fe^{2+}. Moguća povezanost molekula željeza sa zamućenjem prirodne leće je njegova uloga u nastanku slobodnih kisikovih radikala (engl. *reactive oxygen species* – ROS) i posljedičnog oksidativnog oštećenja lećnog tkiva (82). Kemijska reakcija željeza s vodikovim peroksidom naziva se Fentonova reakcija. Hidroksilni radikal u biološkim sustavima može nastati iz superoksida kombinacijom dvije reakcije. Prvi korak je Haber-Weiss reakcija u kojoj superoksid reducira željezo, a slijedi ju Fentonova reakcija. Superoksid i vodikov peroksid su jedini unutarnji izvori hidroksilnog radikala u organizmu (83). Proteini koji sadrže željezo mogu se podijeliti na one koji sadrže hem (hemoproteini) i one koji sadrže željezo u ostalim oblicima („ne-hem“ željezo) (84). Obzirom da je leća avaskularni dio srednje očne ovojnice, njezina oksigenacija je nužna za održavanje transprentnosti i refrakciju. Željezo je sastavni dio hemoglobina i ključno je u transportu kisika u periferna tkiva. Deficit željeza vodi hipoksiji, poglavito perifernih tkiva, a obzirom da se leća i rožnica prehranjuju difuzijom hranjivih tvari iz očne vodice i staklovine, u stanjima deficita, osjetljivije su na hipoksiju (85). U dosadašnjim istraživanjima ispitivana je koncentracija željeza u pacijenata s mrenom koji imaju dijabetes i onih bez dijabetesa, pri čemu nije dokazana statistički značajna razlika u koncentraciji željeza u serumu između ispitivanih skupina (86). Nam i sur. u svom istraživanju dokazali su statistički značajnu povezanost TIBC-a s razvojem nuklearne katarakte što bi mogao biti važan prediktor u prevenciji mrene, ali i bolje kontrole progresije regulacijom sideropenije (87). Kiziltoprak i sur. u svom istraživanju utjecaja sideropenične anemije na parametare prednjeg segmenta oka utvrdili su da ne postoji statistički značajan učinak željeza,

feritina i ukupnog kapaciteta vezanja željeza – TIBC (engl. *Total Iron Binding Capacity*) na promjenu prozirnosti leće (88). Ovi rezultati navode na potrebu dodatnih istraživanja analize serumskih parametara metabolizma željeza i utvrđivanja eventualne predikcije nuklearne mrene kod dijabetičara, ali i u normalnoj populaciji.

1.4.3. Serumski lipidi i nastanak senilne mrene u dijabetičara

Plazmatska membrana stanica lećnih vlakana sadrži znatno visok udio molekula kolesterola koji je nužan za razvoj lećnih epitelnih stanica i održavanje prozirnosti leće (8). Obzirom da su visoke doze kolesterola potrebne za normalan razvoj epitelnih lećnih stanica i održavanje prozirnosti leće, povezanost uzimanja statina i rizika od razvoja mrene može biti uzrokovana inhibicijom sinteze kolesterola u leći (89,90). Jee i sur. u svom istraživanju dokazali su povećan rizik od nastanka senilne mrene u ispitanika s većim vrijednostima ukupnog serumskog kolesterola i LDL-kolesterola te nižim vrijednostima HDL-kolesterola (91). Statini su skupina lijekova koji smanjuju razinu ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola putem inhibicije 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktaze. Dosadašnja istraživanja o povezanosti statina i nastanka senilne mrene pokazala su oprečne rezultate. Istraživanja provedena na animalnim modelima dokazala su povezanost između nastanka mrene i dugotrajne terapije statinima (92,93). Istraživanja provedena na ljudskoj populaciji pokazuju različite rezultate. U nekim istraživanjima dokazan je povećan rizik od nastanka mrene u ispitanika koji su uzimali statine (94,95), u drugima je pak dokazan protektivan učinak statina i smanjenje rizika od razvoja mrene (96,97), dok u nekima nije dokazana nikakva povezanost između uzimanja statina i mrene (98). Točan mehanizam kojim bi statini uzrokovali nastanak mrene nije poznat. Pretpostavka je da statini imaju utjecaj na dio leće u kojem se zbiva biosinteza kolesterola koji je, kako je ranije navedeno, iznimno važan za prozirnost i strukturu prirodne leće (99).

2. Hipoteza

Povišene vrijednosti žučnih kiselina, feritina i kolesterola u serumu predstavljaju rizik za senilnu nuklearnu kataraktu u pacijenata s dijabetesom i hiperlipidemijom.

3. Ciljevi istraživanja

Glavni ciljevi istraživanja:

1. Kvantificirati vrijednost žučnih kiselina u serumu pacijenata s mrenom koji liječe šećernu bolest, nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine (KAT+DM), pacijenata s mrenom koji liječe šećernu bolesti i hiperlipidemiju i uzimaju statine (KAT+DM+HIPERLIP) i kontrolnoj skupini (dijabetičari bez mrene, DM).

2. Kvantificirati vrijednost pokazatelja metabolizma željeza u serumu skupina KAT+DM, KAT+DM+HIPERLIP i DM.

3. Kvantificirati vrijednost pokazatelja metabolizma lipida u serumu skupina KAT+DM, KAT+DM+HIPERLIP i DM.

Specifični ciljevi istraživanja:

1. Izračunati korelaciju vrijednosti žučnih kiselina i stupnja zamućenja leće u KAT+DM i KAT+DM+HIPERLIP.

2. Izračunati korelaciju parametara metabolizma željeza sa stupnjem zamućenja leće u KAT+DM i KAT+DM+HIPERLIP.

3. Izračunati korelaciju parametara metabolizma lipida sa stupnjem zamućenja leće u KAT+DM i KAT+DM+HIPERLIP.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ustroj studije

Studija istraživanja parova (engl. *Case-control study*).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za očne bolesti, Odjel za prednji segment oka, glaukom i kirurgiju vjeđa i orbite, Kliničkog bolničkog centra Osijek te na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom 2021. i 2022. godine.

U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola, stariji od 45 godina naručeni na operaciju mrene na Klinici za očne bolesti, KBC Osijek. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine:

1. Skupina KAT+DM – pacijenti s mrenom koji liječe šećernu bolest, nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine
2. Skupina KAT+DM+HIPERLIP – pacijenti s mrenom koji liječe šećernu bolesti i hiperlipidemiju i uzimaju statine

Kontrolnu skupinu DM čini 50 ispitanika približno iste dobi i spola, bez mrene i bez bilo kojih drugih očnih komorbiditeta koji liječe šećernu bolest, nemaju hiperlipidemiju, ne uzimaju statine te se redovno kontroliraju na Klinici za očne bolesti, KBC Osijek .

Kriteriji za uključivanje u istraživanje: dob starija od 45 godina, pacijenti koji liječe šećernu bolest, pacijenti koji liječe hiperlipidemiju, blaga do umjerena neproliferativna dijabetička retinopatija.

Kriteriji za isključivanje iz istraživanja: dob mlađa od 45 godina, pacijenti s drugim vrstama mrene (traumatska, uveitična, presenilna), teška neproliferativna dijabetička retinopatija, proliferativna dijabetička retinopatija, pacijenti tretirani intravitrealnim injekcijama, pacijenti tretirani laserskom fotokoagulacijom retine, vitrektomizirani pacijenti, pacijenti koji boluju od nasljednih poremećaja žučnih kiselina, feritina i kolesterola i pacijenti odustali od istraživanja iz bilo kojeg razloga.

4.3. Kliničke metode

4.3.1. Opći oftalmološki pregled

Svakom ispitaniku na dan prijema u bolnicu uzeta je detaljna osobna i oftalmološka anamneza, određena je najbolja korigirana vidna oštrina na Snellenovim optotipovima, izmjeren očni tlak metodom aplanacijske tonometrije po Goldmannu, učinjen pregled prednjeg segmenta oka na procjepnoj svjetiljci Haag Streit (USA and Reliance, Ohio, SAD) i pregled očne pozadine indirektnom oftalmoskopijom.

4.3.2. Klasifikacija stupnja zamućenja leće

Svakom ispitaniku prilikom pregleda na biomikroskopu određen je stupanj zamućenja prirodne leće na temelju LOCS III klasifikacije (21,22). Obzirom na LOCS III klasifikaciju jačinu zamućenja leće podijelili smo u 3 kategorije: 1 – blago zamućenje, 2 – umjereno zamućenje i 3 – jako zamućenje leće. Obzirom na komponentu zamućenja leće koja je najjače izražena, vrste mrene smo kategorizirali u 3 skupine – nuklearna (N), kortikalna (C) i stražnja subkapsularna (P) mrena. Kategorizacija stupnja i komponente zamućenja leće učinjena je od strane dva specijalista oftalmologije.

4.3.3. Operacija mrene metodom ultrazvučne fakoemulzifikacije

Ultrazvučna (UZV) operacija mrene ili fakoemulzifikacija (engl. *phacoemulsification*) učinjena je od strane uvijek istog kirurga kroz rožnični (engl. *clear cornea*) tunel od 2,75 mm i jedan postranični rez (engl. *port side*) od 1,5 mm uz UZV snagu od 26 do 60 kHz unesenu fakosondom u oko. Svi ispitanici operirani su u kapljičnoj anesteziji. Nakon učinjenih ulaznih rezova, instiliran je kohezivni viskoelastik u prednju sobicu (Provisc, Alcon, SAD), učinila se 5 mm kapsuloreksa, hidrodisekcija leće, rotacija, fakofragmentacija te aspiracija ostatnih lećnih masa (100,101,102). U lećnu vrećicu instilirao se viskoelastik te ugradila IOL ciljnog emetropnog nalaza po izračunu ultrazvučne i optičke biometrije. Zadnji korak je intrakameralna aplikacija antibiotika radi profilakse postoperativne infekcije i hidratacija reza što zatvara reznu ranu i osigurava stabilnost tunela (103).

4.4. Biokemijske metode

Na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Odjelu za kliničku kemiju i kontrolu kvalitete Kliničkog bolničkog centra Osijek provedena su mjerenja svih serumskih pokazatelja. Serumski parametri korišteni u svrhu analize u istraživanju su: željezo (Fe), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC), nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC), transferin (TRFE), transferinska saturacija (TRSAT), feritin (FER), trigliceridi (Tgc), ukupni kolesterol (CHOL), LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, procjena glomerularne filtracije (CKD - EPI), kreatin kinaza (CK), serumski kreatinin i žučne kiseline.

Priprema svakog ispitanika i uzimanje uzorka venske krvi provedeno je prema „Zajedničkim preporukama EFLM-COLABIOCLI za uzorkovanje venske krvi“ koje su preporučene od strane Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) i važeće su preporuke za pripremu pacijenta i uzorkovanje venske krvi u Hrvatskoj (104). Krv je uzorkovana u jutarnjim satima natašte između 7 i 10 sati kako preporuke i navode po skupinama definiranim u studiji. Uzorak krvi je uzorkovan u epruvete bez aditiva (5 mL) (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). Svaki uzorak krvi centrifugiran je na centrifugi Rotina 380 R (Hettich, Kirchlengern, Njemačka) 10 minuta na 3000 rpm kako bi dobili uzorak seruma. Serum je potom odvojen u novu sterilnu epruvetu i pohranjen na -40 ^{o}C. Stabilnost pohranjenih uzoraka na navedenoj temperaturi u skladu je s preporukama proizvođača kitova (Beckman Coluter i Randox, navedeno dalje u tekstu).

Sva mjerenja učinjena su na automatskom kemijskom analizatoru Olympus AU680 (Beckman Coulter, Inc., Brea, USA). Za sva mjerenja osim u slučaju žučnih kiselina korišteni su kitovi istog proizvođača Beckman Coulter, USA. Za mjerenja žučnih kiselina korišten je kit Total Bile Acid 5th Generation (Randox, Irska).

Korištene metode su sljedeće: spektrofotometrijskom metodom su odrađeni parametri željezo, UIBC, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, serumski kreatinin (enzimatska metoda s kreatininazom), žučne kiseline; imunoturbidimetrijskom metodom transferin i feritin, dok su parametri TIBC, saturacija transferina i CKD-EPI računski parametri. TIBC je dobiven iz vrijednosti željeza i UIBC-a, saturacija transferina iz vrijednosti željeza i TIBC-a dok je korištena CKD-EPI jednadžba za glomerularnu filtraciju iz 2009. godine preporučena prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama iz 2012. godine (105). Dobiveni rezultati uspoređivani su s referentnim vrijednostima prema

Harmonizaciji laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije (106).

Idealan uzorak za ispitivanje korelacije stupnja zamućenja leće i serumskih pokazatelja metabolizma željeza, lipida i žučnih kiselina bila bi leća, no obzirom na to da se operacija mrene danas izvodi metodom ultrazvučne fakoemulzifikacije, uzorak cjelovite leće se ne može uzeti tijekom operacijskog zahvata.

Za utvrđivanje poremećaja metabolizma leće bile bi potrebne animalne studije na modelima dijabetesa.

4.5. Statističke metode

S obzirom na postavljene ciljeve statističko zaključivanje odnosilo se na analizu neprekidnih varijabli za dvije ili tri ispitivane skupine. Nakon opisivanja podataka metodama deskriptivne statistike statističko zaključivanje temeljilo se na utvrđivanju postojanja razlika u distribucijama pojedinih neprekidnih veličina za odabrane skupine ispitanika. Pokazalo se da većina distribucija u analizi ima izrazito asimetrične gustoće pa su za potvrđivanje razlika korištene neparametarske metode temeljene na sumi rangova podataka: Wicoxon test i Kruskal Wallis test. Za statističku obradu podataka korišteni su programski paket TIBCO Statistica i programski jezik R. Statistički značajnim smatrane su u analizi razlike potvrđene na razini $p < 0,05$.

5. Rezultati

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 150 ispitanika podijeljenih u 3 skupine. U DM uključeno je 50 ispitanika, od toga 27 muškaraca i 23 žene, koji liječe šećernu bolest i nemaju mrenu niti druge očne komorbiditete. Prosječna dob ispitanika te skupine je 61,94 ± 10,41 godine (Tablica 5.1). U KAT+DM uključen je 51 ispitanik, od toga 26 muškaraca i 25 žena, koji liječe šećernu bolest, nemaju hiperlidemiju i ne uzimaju statine i redovno su naručeni na operaciju mrene. Njihova prosječna dob je 71,02 ± 7,51 godine (Tablica 5.1). U KAT+DM+HIPERLIP uključeno je 49 ispitanika, od toga 17 muškaraca i 32 žene, koji liječe šećernu bolest, na terapiji su statinima i redovno su naručeni na operaciju mrene. Prosječna dob ispitanika te skupine je 73,29 ± 7,29 godina (Tablica 5.1). Uobičajene mjere deskriptivne statistike dobi ispitanika po skupinama prikazane su tablicom 5.1.

Tablica 5.1. Deskriptivna statistika dobi ispitanika po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Broj ispitanika	50	51	49
Minimum	42	56	59
Donji kvartil	56	66	69
Medijan	59,5	71	73
Gornji kvartil	70,75	76,5	78
Maksimum	82	85	88
Prosjek	61,94	71,02	73,29
SD	10,41	7,51	7,29

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

5.2. Žučne kiseline u serumu po skupinama

Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u serumu po skupinama prikazana je tablicom 5.2. Kruskal-Wallis test sume rangova (p-vrijednost navedena u tablici) potvrdio je statistički značajnu razliku u distribuciji žučnih kiselina između skupina. Post hoc analiza učinjena je Dunnovim testom te pokazuje da su razlike izražene između DM i KAT+DM, pri čemu je koncentracija žučnih kiselina povišena kod KAT+DM. Dakle, distribucija žučnih kiselina ispitanika s kataraktom u odnosu na kontrolnu skupinu razlikuje se u odsustvu hiperlipidemije.

Tablica 5.2. Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u serumu (μmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM†**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	4,46	6,38	4,87
Standardna devijacija (SD)	1,75	4,87	2,07
Minimum	1,80	2,00	2,10
Donji kvartil	3,20	3,85	3,40
Medijan	4,10	5,20	4,20
Gornji kvartil	5,45	6,90	6,50
Maksimum	11,20	32,50	9,80
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,02979*		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, * – statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis test sume rangova), † - statistički značajna razlika u odnosu na DM (post hoc Dunnov test).

5.3. Pokazatelji metabolizma željeza u serumu po skupinama

Deskriptivna statistika vrijednosti željeza u serumu po skupinama prikazana je tablicom 5.3. Kruskal-Wallis test sume rangova (p-vrijednost navedena tablici) potvrdio je statistički značajnu razliku između skupina u slučaju vrijednosti željeza (Fe). Post hoc analiza učinjena je Dunnovim testom i pokazala je da su te razlike izražene između kontrolne skupine i ispitivanih skupina, pri čemu je razina željeza u ispitivanim skupinama manja. Istovremeno, KAT+DM+HIPERLIP ima manje željeza u odnosu na KAT+DM.

Tablica 5.3. Deskriptivna statistika vrijednosti željeza u serumu (μmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**[†]	**KAT+DM+HIPERLIP**[†‡]
Prosječna vrijednost	16,80	13,40	13,50
Standardna devijacija (SD)	7,45	5,43	4,45
Minimum	3,30	2,70	5,60
Donji kvartil	12,60	9,50	11,10
Medijan	15,30	13,30	12,80
Gornji kvartil	19,20	16,30	14,70
Maksimum	41,70	27,70	28,20
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,01533[*]		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, * – statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis test sume rangova), [†] - statistički značajna razlika u odnosu na DM, [‡] – statistički značajna razlika u odnosu na KAT+DM (post hoc Dunnov test).

Sumarni opis podataka ostalih varijabli metabolizma željeza za navedene tri skupine ispitanika prikazan je tablicama 5.4. do 5.8. Primjećuje se da su vrijednosti medijana i prosjeka za te varijable dosta ujednačene. Primijenjeni statistički test, koji je naveden u odgovarajućoj tablici, potvrdio je da razlike u odnosu na skupine ispitanika, za svaku od tih varijabli posebno, nisu statistički značajne.

Tablica 5.4. Deskriptivna statistika vrijednosti UIBC-a u serumu (μmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	43,10	45,50	45,10
Standardna devijacija (SD)	10,20	10,40	8,66
Minimum	11,00	25,60	29,00
Donji kvartil	37,10	38,90	37,90
Medijan	41,60	44,20	46,30
Gornji kvartil	51,20	50,30	50,20
Maksimum	68,80	74,30	70,00
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,6721		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, UIBC – nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl.*Unsaturated Iron Binding Capacity*).

Tablica 5.5. Deskriptivna statistika vrijednosti TIBC-a u serumu (μmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	59,90	59,00	58,70
Standardna devijacija (SD)	7,13	8,47	7,73
Minimum	43,50	39,40	47,10
Donji kvartil	55,20	53,20	53,00
Medijan	60,70	58,90	57,50
Gornji kvartil	64,40	63,90	63,20
Maksimum	75,80	79,10	82,10
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,5272		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *Total Iron Binding Capacity*).

Tablica 5.6. Deskriptivna statistika vrijednosti saturacije transferina u serumu (%) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	28,4	23,2	23,3
Standardna devijacija (SD)	12,9	9,83	7,78
Minimum	5	4	9
Donji kvartil	21	15,5	19
Medijan	25,5	23	22
Gornji kvartil	35,8	26	26
Maksimum	79	52	49
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,05636		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

Tablica 5.7. Deskriptivna statistika vrijednosti transferina u serumu (g/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	2,56	2,54	2,51
Standardna devijacija (SD)	0,36	0,44	0,39
Minimum	1,79	1,65	1,91
Donji kvartil	2,32	2,24	2,21
Medijan	2,56	2,48	2,45
Gornji kvartil	2,83	2,77	2,76
Maksimum	3,43	3,57	3,74
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,6108		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

Tablica 5.8. Deskriptivna statistika vrijednosti feritina u serumu (μg/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	122	174	107
Standardna devijacija (SD)	120	221	85,5
Minimum	9	8	20
Donji kvartil	48,3	39,5	41
Medijan	95	114	83
Gornji kvartil	137	205	147
Maksimum	609	1344	416
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,4125		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

5.4. Pokazatelji metabolizma lipida u serumu po skupinama

Analiza pokazatelja metabolizma lipida u serumu po skupinama potvrdila je statistički značajne razlike samo u slučaju ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola. U nastavku slijedi prikaz rezultata za sve analizirane pokazatelje metabolizma lipida.

Deskriptivna statistika vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu po skupinama prikazana je tablicom 5.9. Primijenjeni statistički test, koji je naveden u odgovarajućoj tablici, potvrdio je statistički značajnu razliku među skupinama. Post hoc analiza Dunnovim testom pokazuje da su razlike kod serumskih vrijednosti ukupnog kolesterola izražene između osoba s kataraktom koje imaju hiperlipidemiju i uzimaju statine i onih koje nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine. Pri tome osobe koje ne uzimaju statine imaju, u prosjeku, veće vrijednosti ukupnog kolesterola. Kod osoba s hiperlipidemijom primjećuju se manje vrijednosti ukupnog serumskog kolesterola, iako navedene razlike nisu postigle statističku značajnost u odnosu na kontrolnu skupinu.

Tablica 5.9. Deskriptivna statistika vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP‡**
Prosječna vrijednost	4,85	5,21	4,43
Standardna devijacija (SD)	1,37	1,05	0,98
Minimum	2,25	3,19	2,6
Donji kvartil	3,87	4,43	3,68
Medijan	4,58	5,07	4,27
Gornji kvartil	5,60	5,93	5,06
Maksimum	8,81	7,54	6,55
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,002717*		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, * – statistički značajno različita vrijednost u odnosu na DM (Kruskal-Wallis test sume rangova), ‡ – statistički značajna razlika u odnosu na KAT+DM (post hoc Dunnov test).

Deskriptivni opis podataka vrijednosti triglicerida u serumu za navedene tri skupine ispitanika prikazan je tablicom 5.10. Primijenjeni statistički test (navedeno u tablici) potvrdio je da razlike u odnosu na skupinu ispitanika nisu statistički značajne.

Tablica 5.10. Deskriptivna statistika vrijednosti triglicerida u serumu (mmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	1,74	1,67	1,58
Standardna devijacija (SD)	1,16	0,82	0,62
Minimum	0,51	0,62	0,61
Donji kvartil	1,12	0,98	0,99
Medijan	1,48	1,53	1,44
Gornji kvartil	1,99	2,13	1,91
Maksimum	6,87	4,27	3,24
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,9844		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

Deskriptivni opis podataka vrijednosti HDL-kolesterola u serumu za navedene tri skupine ispitanika prikazan je tablicom 5.11. Primijenjeni statistički test, koji je naveden u odgovarajućoj tablici potvrdio je da razlike u odnosu na skupinu ispitanika nisu statistički značajne.

Tablica 5.11. Deskriptivna statistika vrijednosti HDL-kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM**	**KAT+DM+HIPERLIP**
Prosječna vrijednost	1,23	1,21	1,25
Standardna devijacija (SD)	0,33	0,31	0,29
Minimum	0,67	0,67	0,78
Donji kvartil	1,00	1,00	1,02
Medijan	1,21	1,12	1,24
Gornji kvartil	1,46	1,33	1,42
Maksimum	2,06	2,14	2,18
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,6066		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija.

Deskriptivna statistika vrijednosti LDL-kolesterola u serumu po skupinama prikazana je tablicom 5.12. Kruskal-Wallis test potvrdio je da su razlike statistički značajne (p-vrijednost u tablici). Post hoc analiza Dunnovim testom pokazuje da su razlike kod LDL-kolesterola izražene između osoba s kataraktom koje imaju hiperlipidemiju i uzimaju statine i onih s kataraktom i šećernom bolesti te između osoba s kataraktom i šećernom bolesti i kontrolne skupine.

Tablica 5.12. Deskriptivna statistika vrijednosti LDL-kolesterola u serumu (mmol/l) po skupinama

	DM	**KAT+DM†**	**KAT+DM+HIPERLIP‡**
Prosječna vrijednost	2,87	3,03	2,43
Standardna devijacija (SD)	0,87	0,74	0,70
Minimum	1,11	1,62	1,15
Donji kvartil	2,23	2,49	1,92
Medijan	2,81	2,89	2,41
Gornji kvartil	3,42	3,54	2,76
Maksimum	5,48	4,81	4,02
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,0004359*		

DM – dijabetes mellitus, KAT+DM – katarakta i dijabetes mellitus, KAT+DM+HIPERLIP – katarakta+dijabetes mellitus+ hiperlipidemija, * – statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis test sume rangova), † – statistički značajna razlika u odnosu na DM ‡ – statistički značajna razlika u odnosu na KAT+DM (post hoc Dunnov test).

5.5. Korelacija vrijednosti žučnih kiselina u serumu sa stupnjem zamućenja leće

Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u serumu u odnosu na stupanj zamućenja leće prikazana je tablicom 5.13. Primijenjeni statistički test (navedeno u tablici) potvrdio je da razlike u odnosu na stupanj zamućenja leće nisu statistički značajne pa se ne može tvrditi da postoji statistički značajna veza između stupnja zamućenja leće i vrijednosti žučnih kiselina u serumu.

Tablica 5.13. Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u odnosu na stupanj zamućenja leće

	STUPANJ ZAMUĆENJA	**ŽUČNE KISELINE (µmol/l)**
Broj (N)	1	4
	2	50
	3	46
Prosječna vrijednost	1	4,92
	2	5,43
	3	5,94
Standardna devijacija (SD)	1	2,01
	2	2,57
	3	4,97
Minimum	1	3
	2	2,2
	3	2
Donji kvartil	1	3,38
	2	3,7
	3	3,5
Medijan	1	4,75
	2	4,8
	3	4,5
Gornji kvartil	1	6,3
	2	6,78
	3	6,85
Maksimum	1	7,2
	2	14,2
	3	32,5
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa	0,8919	

* 1- blago zamućenje, 2- umjereno zamućenje, 3- uznapredovalo zamućenje.

5.6. Korelacija vrijednosti parametara metabolizma željeza u serumu sa stupnjem zamućenja leće

Sumarni opis podataka varijabli metabolizma željeza u odnosu na stupanj zamućenja leće prikazan je tablicom 5.14. Primijenjeni statistički test, koji je naveden u tablici, potvrdio je da se parametri metabolizma željeza u serumu ne mijenjaju statistički značajno u ovisnosti o stupnju zamućenja leće. Na temelju tog rezultata možemo reći da se ne uočava statistički značajna povezanost između pojedinih parametara metabolizma željeza u serumu i stupnja zamućenja leće.

Tablica 5.14. Deskriptivna statistika vrijednosti željeza, UIBC, TIBC, saturacije transferina, transferina i feritina u odnosu na stupanj zamućenja leće

	STUPANJ ZAMUĆENJA	ŽELJEZO (µmol/l)	UIBC (µmol/l)	TIBC (µmol/l)	SAT. TRANSF. (%)	TRANSFERIN (g/l)	FERITIN (µg/l)
Broj (N)	1	4	4	4	4	4	4
	2	50	50	50	50	50	50
	3	46	46	46	46	46	46
Prosječna vrijednost	1	13,12	45,07	58,2	22,75	2,49	165,50
	2	13,18	43,91	57,09	23,18	2,43	141,34
	3	13,85	46,91	60,76	23,41	2,62	139,06
Standardna devijacija (SD)	1	3,63	5,12	3,86	6,61	0,21	134,44
	2	3,51	7,27	7,21	6,33	0,35	141,93
	3	6,26	11,61	8,87	11,19	0,47	203,76
Minimum	1	8,7	38,1	54,1	15	2,27	73
	2	2,7	31,4	39,4	7	1,65	9
	3	3,4	25,6	47,3	4	1,91	8
Donji kvartil	1	10,15	41,55	55,35	17,5	2,33	81
	2	11,3	38,5	51,1	19	2,12	41
	3	9,6	37,9	53,3	15	2,29	31
Medijan	1	13,8	46	57,75	23	2,46	113
	2	13,35	43,1	57,5	23,5	2,44	100,50
	3	12,35	46,1	57,95	21	2,49	86
Gornji kvartil	1	16,1	48,6	61,05	28	2,64	250
	2	14,6	49,7	62,7	27	2,72	178
	3	17,6	52	65,3	30	2,89	188
Maksimum	1	16,2	50,2	63,2	30	2,76	363
	2	22,8	59,4	69,7	38	3,10	755
	3	28,2	74,3	82,1	52	3,74	1344
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa		0,9673	0,5454	0,2740	0,8595	0,2101	0,5994

* 1- blago zamućenje, 2- umjereno zamućenje, 3- uznapredovalo zamućenje

5.7. Korelacija vrijednosti parametara metabolizma lipida u serumu sa stupnjem zamućenja leće

Sumarni opis podataka varijabli metabolizma lipida u odnosu na stupanj zamućenja leće prikazan je tablicom 5.15. Primijenjeni statistički test, koji je naveden u tablici, potvrdio je da se distribucije tih varijabli ne mijenjaju statistički značajno u odnosu na stupanj zamućenja leće pa ne možemo tvrditi da je uočena statistički bitna povezanost između mjerenih parametara metabolizma lipida u serumu i stupnja zamućenja leće.

Tablica 5.15. Deskriptivna statistika vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola u serumu u odnosu na stupanj zamućenja leće

	STUPANJ ZAMUĆENJA	KOLESTEROL (mmol/l)	TRIGLICERIDI (mmol/l)	HDL-Ch (mmol/l)	LDL-Ch (mmol/l)
Prosječna vrijednost	1	4,61	1,19	1,18	2,74
	2	4,75	1,68	1,21	2,69
	3	4,93	1,59	1,25	2,77
Standardna devijacija (SD)	1	0,69	0,45	0,14	0,64
	2	1,00	0,69	0,28	0,73
	3	1,21	0,78	0,33	0,84
Minimum	1	3,68	0,88	1,03	1,84
	2	3,07	0,73	0,67	1,52
	3	2,60	0,61	0,75	1,15
Donji kvartil	1	4,11	0,89	1,07	2,33
	2	4,05	1,01	0,98	2,12
	3	3,97	0,96	1,01	2,12
Medijan	1	4,77	1,01	1,19	2,88
	2	4,55	1,64	1,16	2,63
	3	4,77	1,46	1,22	2,58
Gornji kvartil	1	5,13	1,49	1,31	3,15
	2	5,47	2,18	1,36	3,19
	3	5,86	1,91	1,42	3,58
Maksimum	1	5,24	1,86	1,34	3,36
	2	7,54	3,37	1,81	4,81
	3	7,47	4,27	2,18	4,33
p-vrijednost Kruskal-Wallis testa		0,6761	0,2681	0,8706	0,8659

* 1- blago zamućenje, 2- umjereno zamućenje, 3- uznapredovalo zamućenje, Ch – kolesterol.

6. Rasprava

S rastom očekivane životne dobi čovjeka, raste i broj ljudi s dijagnosticiranim dijabetesom i pridruženim očnim komplikacijama od kojih je senilna mrena prvi vodeći uzrok sljepoće u svijetu (51,52,55,56). Do sada su poznata tri glavna mehanizma nastanka dijabetičke mrene; oksidativni stres (67-70), hiperglikemija koja dovodi do neenzimatske glikacije lećnih proteina (63-66) i aktivacija poliolskog puta (62). Kataraktogeneza je praćena pojačanim tzv. „unfolded" proteinskim odgovorom (engl. *unfolded protein response* – UPR) u endoplazmatskom retikulumu (ER), nakupljanjem reaktivnih slobodnih radikala te pokretanjem apoptoze lećnih epitelnih stanica (107). Poznato je da se progresija mrene može usporiti unošenjem antioksidanata i inhibitora aldoza reduktaza enzima kao i tvarima koje uspješno reguliraju koncentraciju glukoze u krvi (108). Uslijed oksidativnog stresa, promjena glikacije u leći i procesa starenja, smanjuje se šaperonska aktivnost alfa kristalina u leći (109, 110). Istraživanja su potvrdila da se antiagregacijski potencijal alfa kristalina može mijenjati koristeći zajednički glutationski metabolički put (111). Smatra se da upravo bolje shvaćanje zaštitne šaperonske funkcije alfa kristalina može rasvijetliti i pomoći razvoju novih terapijskih opcija koje bi odgodile sam razvoj dijabetičke mrene (112). Unatoč sve boljoj prevenciji dijabetesa, ali i boljem praćenju oboljelih, gubitak vida uslijed dijabetičke mrene mogao bi se predvidjeti i eventualno usporiti detekcijom rizičnih serumskih pokazatelja koji koreliraju s mrenom, a mjere se rutinskom analizom u laboratoriju. Na taj način bi se održala kvaliteta vida, poboljšala kvaliteta života svakom oboljelom, ali i smanjili troškovi kirurškog zahvata te odgodio nastanak očnih komplikacija, ponajprije mrene. Brojne studije, što ekperimentalne, što kliničke (113), pokušale su ispitati utjecaj i povezanost određenih serumskih pokazatelja na nastanak mrene i stupanj zamućenja leće u dijabetičara, no s obzirom da u dosadašnjim istraživanjima nije ispitivan utjecaj serumskih pokazatelja metabolizma žučnih kiselina, željeza i lipida na stupanj zamućenja leće u dijabetičara prema kliničkoj klasifikaciji u istom uzorku ispitanika, ovo istraživanje je prvo ovakvo koje objedinjuje i utvrđuje povezanost navedenih serumskih parametara sa mrenom u pacijenata s dijabetesom i hiperlipidemijom kod bijele rase. Iako bi idealan uzorak za analizu ispitivanja korelacije stupnja zamućenja leće i serumskih pokazatelja metabolizma žučnih kiselina, željeza i lipida bila cijela leća, analizu je nemoguće izvesti *ex vivo* jer se ultrazvučnom operacijom leća fragmentira i usisava u fakosondu. Za utvrđivanje poremećaja metabolizma leće bile bi potrebne animalne studije na modelima dijabetesa što se svakako može izvesti u perspektivi. Iako je operacija mrene najučinkovitiji način liječenja,

detekcija mogućih čimbenika koji bi mogli usporiti nastanak mrene predstavljala bi brz „screening“ i otvorila bi put mogućim novim farmakoterapijskim smjernicama.

6.1. Karakteristike istraživanih skupina

Ovo istraživanje provedeno je na 150 ispitanika podijeljenih u 3 skupine. Kontrolnu skupinu (DM) čine dijabetičari bez mrene, prvu skupinu čine dijabetičari s mrenom, bez hiperlipdemije i koji nisu na terapiji statinima (KAT+DM), a drugu skupinu dijabetičari s mrenom, hiperlipidemijom i na terapiji statinima (KAT+DM+HIPERLIP). Prosječna dob ispitanika s mrenom je 72 godine što se podudara s literaturnim podatcima prema kojima je prosječna dob u kojoj se pacijenti podvrgavaju operaciji mrene 75 godina (114). U svim skupinama, uočena je jednaka zastupljenost obaju spolova.

6.2. Analiza žučnih kiselina u serumu po skupinama

Žučne kiseline kao što su ursodeoksikolna kiselina (UDCA) i tauroursodeoksikolna kiselina (TUDCA) imaju ulogu u očuvanju stabilizacije proteinske konformacije α-kristalina djelujući poput kemijskih šaperona. One nastaju u leći oksidacijom kolesterola te se njihov sadržaj s godinama smanjuje posljedično oksidativnom oštećenju molekula kolesterola (115,116). Moguća povećana incidencija senilne nuklearne mrene mogla bi biti povezana sa postupnim smanjenjem koncentracije žučnih kiselina u leći što posljedično vodi smanjenoj šaperonskoj aktivnosti alfa lećnog kristalina (117). UDCA dokazano prevenira oksidativni stres i oštećenje te može suprimirati smrt lećnih epitelnih stanica (118). Naime, u studijama na animalnim modelima dokazan je protektivan učinak određenih žučnih kiselina na razvoj katarakte primijenjenih lokalno u kapljičnom obliku, ali i u peroralnoj dozi. Antikataraktogeni učinak očituje se u održavanju antioksidacijskog statusa, supresije smrti lećnih stanica smanjenjem ER stresa i stabilizacijom proteinske strukture alfa kristalina (107,117,119). U dosadašnjim istraživanjima na humanoj populaciji nije ispitivana koncentracija žučnih kiselina u serumu i moguća povezanost s nastankom i stupnjem zamućenja očne leće u dijabetičara. Stoga su rezultati ovog istraživanja, po prvi puta provedenog na humanoj populaciji u skupini dijabetičara, od važnosti, poglavito jer je potvrđena statistički značajna razlika u distribuciji žučnih kiselina po ispitivanim skupinama. Razlike u koncentraciji izražene su između kontrolne skupine ispitanika s dijabetesom bez mrene (DM) i prve skupine ispitanika s dijabetesom i

mrenom (KAT+DM). Vrijednost serumskih žučnih kiselina statistički je značajno viša u bolesnika s dijabetesom i mrenom tj. vrijednosti žučnih kiselina su u prosjeku veće kod prve skupine ispitanika (KAT+DM) u odnosu na kontrolnu skupinu (DM) što ukazuje da ispitanici s višim vrijednostima žučnih kiselina imaju i klinički jaču nuklearnu mrenu i manju vidnu oštrinu. Dobiveni rezultati ukazuju da su povišene serumske žučne kiseline rizični čimbenik nastanka senilne nuklearne mrene. Iako je u studiji Abdel-Ghaffara i sur. na animalnim modelima dijabetičke mrene kod štakora potvrđen protektivni učinak žučnih kiselina na nastanak mrene primijenjenih u kapljičnoj dozi 0,5 % UDCA i peroralnoj dozi od 100 mg/kg (120,121), izgledno je da dugoročno više serumske vrijednosti žučnih kiselina utječu suprotno na sam metabolizam leće ubrzavajući nastanak nuklearne mrene. Obzirom na dosadašnje spoznaje o protektivnom učinku UDCA i TUDCA na razvoj mrene na animalnim modelima i rezultate dobivene u našem istraživanju, nužno je provesti daljnju analizu očne bioraspoloživosti žučnih kiselina i njihovu penetraciju i djelovanje iz seruma u samim očnim strukturama. Očito je da je serumska povišena razina žučnih kiselina mogući prediktor i okidač u nastanku same nuklearne mrene kod dijabetičara. Dijabetes u početnim fazama bolesti, a pogotovo ukoliko nije dobro reguliran, dovodi do subkliničkih promjena koje se u ranim fazama ne mogu niti verificirati raspoloživim oftalmološkim dijagnostičkim alatima. Riječ je o promjenama mikrocirkulacije u oku na razini unutarnje i vanjske krvno retinalne barijere, a koja je zadužena za protok iona, proteina i vode te održavanje retinalne homeostaze (122). Dijabetes sam po sebi pokreće kaskadu upalnih zbivanja koja mogu dovesti do prekida vanjske ili unutarnje krvno retinalne barijere i nastanka svih očnih dijabetičkih komplikacija, od makularnog dijabetičkog edema koji je ireverzibilno poguban za vid, do dijabetičke mrene koja postupno smanjuje vidnu oštrinu i napredovanjem dovodi do sljepoće i nemogućnosti praćenja stražnjeg segmenta oka. Oftalmološke kontrole su kod dijabetičara doživotne i moraju se redovito provoditi jer promjene, dinamika razvoja komplikacija i prijelaz u ireverzibilno stanje dijabetičke retinopatije, kada više ne postoje terapijske i kirurške opcije liječenja ne možemo predvidjeti, ali redovitim kontrolama možemo liječiti ili bar usporiti. Stoga je pronalaženje čimbenika rizika za razvoj mrene od velikog značaja u odgađanju zamućenja leće i samog kirurškog zahvata jer je operacija mrene u skupini dijabetičkih pacijenata kompliciranija, ne samo zbog zahtjevnosti same operacije, nego i zbog postoperativnih komplikacija na oku i duljeg oporavka. Dijabetičari imaju dulji postoperativni edem rožnice, teže im se širi zjenica pri samoj operaciji, imaju nestabilniji zonularni aparat, skloniji su krvarenju tijekom zahvata, sekundarnom porastu očnog tlaka te edemu makule koji nakon operacije može trajati mjesecima i dovesti do rupture vidnog centra. Sve ovo rezultira nezadovoljstvom bolesnika podvrgnutog

operaciji mrene koja iako uspješno tehnički izvedena, može biti praćena svim navedenim promjenama i stoga ju nikada u ovoj skupini ne zovemo rutinski kirurški zahvat. Smatra se da su stanice vanjskog sloja retinalnog pigmentnog epitela izložene hiperosmotskom stresu uslijed visokih vrijednosti glukoze u krvi i nereguliranog dijabetesa što rezultira retinalnom vazopropusnošću (123).

Moguće da je upravo ovo i mehanizam kojim povišene serumske vrijednosti žučnih kiselina uslijed vazopropusnosti i sloma krvno retinalne barijere, direktno utječu na nastanak mrene. Ovom zaključku doprinose i studije koje potvrđuju da je upala u dijabetesu prekursor daljnjih komplikacija i kaskade promjena u leći i u oku iako su potrebna daljnja istraživanja koja bi rasvijetlila molekularne mehanizme ovih zbivanja (124). Moguće da je narušena homeostaza krvno retinalne barijere u dijabetičara uz povišene vrijednosti serumskih žučnih kiselina rizični čimbenik u razvoju nuklearne mrene što je do sada prvi puta potvrđeno u ovom istraživanju.

U skupini ispitanika s mrenom, dijabetesom i hiperlipidemijom koji su liječeni statinima, u prosjeku su niže vrijednosti žučnih kiselina u odnosu na ostale dvije grupe ispitanika, ali na populacijskoj razini se te razlike ne odražavaju kao statistički značajne. Ovi podatci mogli bi ukazivati da terapija statinima dovodi do smanjenja koncentracije žučnih kiselina u serumu što bi možda dugoročno moglo usporiti razvoj mrene, ali za taj zaključak potrebno je provesti prospektivna istraživanja s dugotrajnim kontroliranim uzimanjem statina te utvrditi trajanje i dozu statina uz koju bi se kod bolesnika s povišenim serumskim koncentracijama žučnih kiselina smanjio nastanak i razvoj mrene.

6.3. Analiza pokazatelja metabolizma željeza u serumu po skupinama

Anemija uslijed nedostatka željeza globalni je problem i razvijenih i nerazvijenih zemalja, javlja se u svim dobnim skupinama, ali češće u dijabetičara. Obzirom da manjak željeza i sideropenična anemija u populaciji oboljelih od šećerne bolesti mogu narušiti homeostazu metabolizma glukoze, automatski predisponiraju nastanku dijabetičkih komplikacija. S druge strane, dijabetes sa svim svojim komplikacijama povezan je s anemijom i pravovremena korekcija anemije popravlja klinički nalaz dijabetičara, osigurava bolju kontrolu glikemije i odgađa nastanak komplikacija. Željezo je sastavni dio hemoglobina i ključno je u transportu kisika u periferna tkiva, a avaskularna leća izrazito je osjetljiva na hipoksiju što može dovesti do smetnji metabolizma u samoj leći i ubrzati nastanak mrene (85). Snižene zalihe željeza u

dijabetičara povezane su s povećanom glikacijom HbA1c, a prevalencija anemija je veća u dijabetičara poglavito onih udruženih s nefropatijom (125,126). Dijabetes može doprinijeti razvoju anemije uslijed smanjene apsorpcije željeza, uslijed češćih gastrointestinalnih krvarenja i ostalih dijabetičkih komplikacija koje uzrokuju anemiju (127). Nekoliko studija pokazale su utjecaj deficita željeza na očne strukture stražnjeg (128) i prednjeg segmenta oka ponajviše očne leće (87). U dosadašnjim istraživanjima ispitivana je koncentracija željeza u pacijenata sa mrenom koji imaju dijabetes i onih bez dijabetesa, pri čemu nije dokazana statistički značajna razlika u koncentraciji željeza u serumu između ispitivanih skupina (86). U ovom istraživanju cilj je bio kvantificirati vrijednost pokazatelja metabolizma željeza u serumu dijabetičara s mrenom i dijabetičara s mrenom, hiperlipidemijom na terapiji statinima u odnosu na kontrolnu skupinu dijabetičara koji nemaju mrenu i njihovu povezanost s nastankom nuklearne mrene. Analizom je potvrđena statistički značajno niža koncentracija željeza u bolesnika s kataraktom i dijabetesom kao i u skupini ispitanika s kataraktom, dijabetesom i hiperlipidemijom. Osobe s mrenom imaju statistički značajno niže vrijednosti željeza u odnosu na kontrolnu skupinu. Pri tome skupina s hiperlipidemijom ima još niže vrijednosti serumskog željeza u odnosu na skupinu dijabetičara s mrenom i kontrolu, ali između ove dvije skupine ispitanika s mrenom nema statistički značajne razlike, već samo numeričke. Statistički značajno niža vrijednost željeza u serumu uz uredne ostale parametre metabolizma željeza, može biti neovisni rizični čimbenik za nastanak mrene u dijabetičara. Dosadašnja istraživanja potvrdila su da je incidencija nuklearne mrene češća kod deficita željeza u zdravoj populaciji (129), no nije istražen odnos koncentracije parametara metabolizma željeza kod dijabetičara s mrenom niti kod dijabetičara s mrenom koji se liječe statinima. Stoga su naši rezultati po prvi put usporedili parametre željeza kod ovih skupina dijabetičara. Očito da sam dijabetes uz anemiju potiče metaboličku kaskadu koja ubrzava zamućenje leće tj. promjenu konformacije i agregacije lećnih proteina (130) praćenu povišenim vrijednostima i reaktivnih kisikovih radikala i vodik peroksida koji se u takvom stanju oksidativnog stresa pojačano proizvodi u leći i direktno je odgovoran za oksidacijske procese u leći (131). Nam i sur. u svom istraživanju dokazali su statistički značajnu povezanost TIBC-a s razvojem nuklearne katarakte te su zaključili da bi on mogao biti važan prediktor u prevenciji mrene, ali i bolje kontrole progresije regulacijom sideropenije, no istraživanje je rađeno na nedijabetičkoj populaciji (87). U navedenoj studiji potvrđeno je da uzimanje suplemenata željeza u ranoj fazi anemije, smanjuje oksidativni stres. U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima TIBC i UIBC između skupina dijabetičara s mrenom ili bez nje te nismo zaključili da bi ovi parametri mogli ukazivati na predikciju nastanka mrene. Istraživanje Kiziltopraka i sur. o utjecaju sideropenične

anemije na parametre prednjeg segmenta oka utvrdilo je da ne postoji statistički značajan učinak željeza, feritina i TIBC na promjenu prozirnosti leće mjerene Pentacam HR kamerom. Zanimljivo je da je ista studija pokazala da niže koncentracije feritina i željeza u serumu ipak obrnuto proporcionalno koreliraju s denzitometrijskim mjerenjima centralnih 2-6 mm rožnice Pentacam kamerom (88). Mjerenja su rađena na nedijabetičkoj populaciji, a rezultati dobiveni našim istraživanjem također ukazuju da nema statistički značajne razlike feritina među skupinama oboljelih od dijabetesa. Nije poznata patofiziologija hiperferitinemije i utjecaja na kataraktogenezu pa su dodatna istraživanja koja mjere koncentraciju L-feritina u leći nužna u rasvjetljavanju ove patologije (132). Do sada nije provedeno istraživanje na skupini ispitanika koji liječe dijabetes, a vrijednosti dobivene našim istraživanjem ukazuju da feritin ne utječe na nastanak katarakte u dijabetičara. Najviše studija koje su potvrdile kataraktogeni utjecaj povišenog feritina objavljeno je u prikazu tzv.“hiperferitinemija-katarakta sindroma“, rijetke autosomno dominantno nasljedne bolesti koja se javlja u najranijoj životnoj dobi, praćene visokim vrijednostima feritina u serumu i klinički vidljivom mrenom. Često se pogrešno dijagnosticira kao poremećaj skladištenja željeza, a dijagnoza se temelji na izoliranoj povišenoj vrijednosti serumskog feritina i mreni. Ovaj dobro opisani nasljedni sindrom očit je primjer direktnog izoliranog utjecaja feritina na nastanak mrene. Naime, mutacija lakog lanca gena feritina (engl. *Light Chain Gene*) rezultira disreguliranom ekspresijom L-feritin proteina neovisno o statusu željeza. Iako je višak feritina kod ovog sindroma izmjeren u svim tkivima, leća je jedina kod koje se ovaj višak manifestira kliničkom promjenom i nastankom mrene što ukazuje na snižen prag osjetljivosti leće na oscilacije referentnih vrijednosti feritina (133).

Zanimljiv je podatak objavljen u studiji Dawczynski i suradnika gdje je u dijabetičara utvrđena viša koncentracija cinka i željeza u samoj leći kao i direktni utjecaj na nastanak nuklearne mrene. Koncentracija željeza u leći pokazala se proporcionalna stupnju zamućenja leće što je bilo još naznačenije kod uznapredovale mrene i većeg stupnja zamućenja (134). Moguć mehanizam je da anemija kronične bolesti udružena s dijabetesom pridonosi većem nakupljanju željeza u leći i na taj način djeluje kao okidač kataraktogeneze. Obzirom da smo u našem istraživanju mjerili sve serumske vrijednosti pokazatelja metabolizma željeza, nije se pokazao utjecaj ispitivanih parametara na stupanj zamućenja leće u dijabetičara. Naše istraživanje ima ograničenje jer bi za jače zaključke svakako trebalo proširiti skup ispitanika što se i planira nastavkom studije. Također, ne može se sa sigurnošću odrediti trajanje anemije pa stoga ne možemo sa sigurnošću znati koliko je vrijeme potrebno za proces nastanka mrene. Dobiveni rezultati ukazuju da smanjena koncentracija serumskog željeza u dijabetičara može biti pokretač kataraktogeneze što nalaže potrebu dodatnih istraživanja serumskih parametara

metabolizma željeza i utvrđivanja eventualne predikcije nuklearne mrene kod dijabetičara, ali i u normalnoj populaciji. Dobiveni rezultati nalažu redovite oftalmološke kontrole dijabetičara, ali prije svega korekciju anemije u ranoj fazi kako bi se nastanak nuklearne mrene odgodio i tako što dulje očuvala najbolja korigirana vidna oštrina.

6.4. Analiza pokazatelja metabolizma lipida u serumu po skupinama

Kako je opisano u uvodnom dijelu istraživanja, leća sadrži vrlo visok udio kolesterola i posljedično povećan omjer kolesterola i fosfolipida u membranama lećnih stanica (8). Fosfolipidna dvoslojna površina membrana stanica lećnih vlakana saturirana je kolesterolom što omogućava smanjenu refleksiju svjetlosnih zraka i održavanje prozirnosti leće. Oksisteroli su produkti oksidacije kolesterola u leći koji djeluju na normalan rast i razvoj leće i njenu prozirnost te mogu imati ulogu u procesu kataraktogeneze (135,136). Statini su najčešće propisivani lijekovi za snižavanje razine kolesterola u primarnoj i sekundarnoj prevenciji krvožilnih bolesti. Brojna klinička istraživanja i meta-analize potvrdile su smanjenje neželjenih kardiovaskularnih incidenata kao i smanjenje stope smrtnosti u muškaraca i žena koji uzimaju statine (137). Česti neželjeni učinci statina su oštećenje mišića koje se može manifestirati kao mialgija i slabost sa ili bez povišenja kreatin kinaze (CK), rabdomioliza i mioglobinurija, hepatotoksičnost i kognitivna disfunkcija (138). Zabrinutost zbog mogućeg kataraktogenog učinka statina datira još od 1980. godine kada je odobren od Svjetske agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) uz preporuku da se svakom bolesniku učini biomikroskopski pregled leće. 1991. godine ta je preporuka uklonjena, ali uz oprez, obzirom da su dotadašnje studije provedene na animalnim modelima kojima su davani inhibitori HMG-CoA reduktaze i inhibitori sinteze kolesterola dokazale veću učestalost mrene (139). Na istraživanjima na animalnim modelima dokazana je povezanost između nastanka katarakte i dugotrajne terapije statinima (140,141).

Nekoliko ispitivanja na ljudskoj populaciji pokazala su protektivan učinak statina na rizik od nastanka katarakte (142-144). Visoke doze kolesterola potrebne su za razvoj epitelnih lećnih stanica i održavanje prozirnosti leće stoga povezanost statina i rizika od razvoja katarakte može biti uzrokovana inhibicijom sinteze kolesterola u leći (145,146). U našem istraživanju cilj je bio kvantificirati vrijednost pokazatelja metabolizma lipida u serumu pacijenata u dvije ispitivane skupine – dijabetičara s mrenom i dijabetičara s mrenom, hiperlipidemijom koji su na terapiji statinima te usporediti ove vrijednosti s kontrolnom skupinom dijabetičara koji

nemaju mrenu. Analiza pokazatelja metabolizma lipida u serumu po skupinama potvrdila je statistički značajne razlike samo u slučaju ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola. Dobiveni rezultati potvrdili su da bolesnici s kataraktom i dijabetesom imaju statistički značajno višu vrijednost ukupnog kolesterola u serumu. Pri tome statistička analiza pokazuje da su razlike kod serumskih vrijednosti ukupnog kolesterola izražene između osoba s kataraktom koje imaju hiperlipidemiju i uzimaju statine i onih koje nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine. Pri tome osobe koje ne uzimaju statine imaju, u prosjeku, veće vrijednosti ukupnog kolesterola. Razlike u odnosu na kontrolnu skupinu ne pokazuju se statistički značajne iako se kod osoba s hiperlipidemijom primjećuju manje vrijednosti ukupnog serumskog kolesterola što može ukazivati na protektivan učinak statina u našem istraživanju. U istraživanju koje su proveli Rim i sur. na populaciji stanovnika Koreje statistički značajni rizični faktori povezani s nastankom senilne katarakte su dob, hipertenzija, šećerna bolest i hiperkolesterolemija (147) što je u skladu s našim rezultatima. Naši rezultati na skupini dijabetičara, u skladu su sa studijom koja je dokazala izgledan učinak oksidativnog stresa i upale na nastanak nuklearne mrene te utjecaj statina na suzbijanje ovog učinka (148) dok se u Shandong studiji nije potvrdila poveznica uzimanja statina i nastanka mrene (149). Daljnjom analizom koncentracija triglicerida i HDL-kolesterola utvrdili smo da u bolesnika s mrenom nema razlike u koncentraciji triglicerida i HDL-kolesterola u odnosu na kontrolnu skupinu. Neke studije pokazale su signifikantnu značajnost između niskog HDL-kolesterola i nastanka mrene. Ghaem i sur. u svojoj studiji nisu utvrdili veću incidenciju nuklearne mrene u desetogodišnjem razdoblju praćenja između ispitanika urednih i nižih vrijednosti HDL-kolesterola (150) što se podudara djelomice i s našim rezultatima. U nekim animalnim studijama potvrđena je poveznica niskog HDL-kolesterola s oksidativnim stresom i upalnim procesom koji bi doveo do nastanka mrene, ali za taj zaključak nužno je istražiti preciznije patofiziološke mehanizme koji povezuju HDL-kolesterol i mrenu (151,152). U ovom istraživanju nema razlike u koncentraciji triglicerida između ispitanika s mrenom i kontrolne skupine što se podudara s rezultatima Changa i sur. (153) i Tan i sur. (154).

U Taizhou Eye Study rizični faktori statistički značajno povezani s razvojem senilne katarakte su: starija životna dob, ženski spol, povećana vanjska aktivnost, niske vrijednosti HDL-kolesterola, visoke vrijednosti LDL-kolesterola i visoka kratkovidnost (26,155). U našem istraživanju pokazuje se da su razlike kod LDL-kolesterola izražene između osoba s kataraktom koje imaju hiperlipidemiju i uzimaju statine i onih s kataraktom i šećernom bolesti te između osoba s kataraktom i šećernom bolesti i kontrolne skupine. Niže vrijednosti LDL-kolesterola imaju osobe s hiperlipidemijom. Postoji statistički značajna razlika u skupini bolesnika s

kataraktom i dijabetesom u odnosu na kontrolnu skupinu dok bolesnici s kataraktom, dijabetesom i hiperlipidemijom imaju statistički značajno niže vrijednosti LDL-kolesterola u odnosu na bolesnike s mrenom i dijabetesom i u odnosu na kontrolnu skupinu. Na kraju možemo zaključiti da su naša mjerenja potvrdila da je serumski kolesterol, osobito njegova LDL frakcija, mogući čimbenik rizika za razvoj mrene te da statini imaju zaštitni učinak na nastanak mrene što se podudara s nekim dosadašnjim istraživanjima (137).

Obzirom da su statini najčešće propisivani lijekovi s tendencijom još češćeg propisivanja porastom broja kardiovaskularnih i ostalih bolesti gdje nalaze svoju indikaciju, a mrena najčešći uzrok sljepoće u svijetu i njezina pojavnost u sve većem porastu, rizik za njezin nastanak i planiranje hodograma oftalmološkog liječenja važan je dio svakog zdravstvenog sustava i planiranja zdravstvenog proračuna. Obzirom da je operacija mrene najčešće izvođena operacija na svijetu, ovaj zaključak je važan i u kliničkoj praksi jer se u našoj skupini upravo zahtjevnijih dijabetičkih pacijenata, na statinima, vrijednost LDL-kolesterola pokazala nižom u odnosu na dijabetičare koji nisu liječeni statinima, što opravdava primjenu statina i nadalje prema smjernicama, a nalaže oftalmološki pregled dinamikom koju redovito imamo za dijabetičke pacijente bez retinalnih komplikacija (jedan put godišnje) tj. ranije ukoliko se pojave smetnje vida uslijed mrene, a koju pacijent registrira kao monokularnu diplopiju, miopizaciju uslijed nuklearne mrene i pad vida na Snellenovim optotipovima kojeg objektiviziramo pregledom.

6.5. Analiza korelacije vrijednosti žučnih kiselina, metabolizma željeza i metabolizma lipida sa stupnjem zamućenja leće

S kliničkog aspekta očuvanja što bolje vidne oštrine, ali i procjene pravog trenutka za kirurški zahvat, važno pitanje je koliko promjena referentnih vrijednosti analiziranih parametara žučnih kiselina, željeza i lipida utječe na vrstu i stupanj zamućenja leće. U ovom istraživanju analiziran je utjecaj na nastanak nuklearne mrene, a koja je objektivizirana pregledom na biomikroskopu LOCS III klasifikacijom mrene. Deskriptivna statistika vrijednosti žučnih kiselina u serumu u odnosu na stupanj zamućenja leće potvrdila je da razlike u odnosu na stupanj zamućenja leće nisu statistički značajne pa se ne može tvrditi da postoji statistički značajna veza između stupnja zamućenja leće i vrijednosti žučnih kiselina u serumu. Iako su ranije u raspravi žučne kiseline rezultirale višim vrijednostima u skupini ispitanika s mrenom i pokazale se kao mogući prediktor nastanka mrene u dijabetičara, LOCS III procjena

gradacija zamućenja leće nije našla poveznicu vrijednosti žučnih kiselina i stupnja zamućenja u leći. Ista statistička analiza potvrdila je da se parametri metabolizma željeza u serumu ne mijenjaju statistički značajno u ovisnosti o stupnju zamućenja leće. Na temelju tog rezultata zaključak je da se ne uočava statistički značajna povezanost između pojedinih parametara metabolizma željeza u serumu i stupnja zamućenja leće. Ovaj zaključak sukladan je i rezultatima studije Kiziltoprak i suradnika (88). Statistička analiza varijabli metabolizma lipida u odnosu na stupanj zamućenja leće potvrdila je da se distribucije tih varijabli ne mijenjaju statistički značajno u odnosu na stupanj zamućenja leće pa ne možemo tvrditi da je uočena statistički bitna povezanost između mjerenih parametara metabolizma lipida u serumu i stupnja zamućenja leće.

Iako je nuklearna dijabetička mrena najčešći oblik zamućenja leće, interesantno je kliničko pitanje kakav je utjecaj analiziranih koncentracija žučnih kiselina, parametara metabolizma željeza i lipida na ostale vrste zamućenja leće (kortikalna i stražnja subkapsularna mrena) kao i na stupanj njihova zamućenja po LOCS III klasifikaciji što se planira napraviti u proširenom istraživanju.

7. Zaključci

- Vrijednost serumskih žučnih kiselina statistički je značajno viša u bolesnika s dijabetesom i kataraktom, a prisutnost hiperlipidemije u skupini ispitanika s kataraktom u prosjeku smanjuje vrijednosti žučnih kiselina, ali na populacijskoj razini se te razlike ne odražavaju kao statistički značajne.
- Žučne kiseline su rizični čimbenik za razvoj mrene neovisan o serumskom kolesterolu što do sad nije opisano u literaturi.
- Statistički je značajno niža koncentracija željeza u bolesnika s mrenom što može biti neovisni rizični čimbenik za nastanak mrene u dijabetičara.
- Ispitanici s kataraktom i dijabetesom imaju statistički značajno višu vrijednost ukupnog kolesterola u serumu.
- Postoji statistički značajna razlika serumskih vrijednosti ukupnog kolesterola između osoba s kataraktom koje imaju hiperlipidemiju i uzimaju statine i osoba s kataraktom koje nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine. Pri tome osobe koje ne uzimaju statine imaju, u prosjeku, veće vrijednosti ukupnog kolesterola.
- Postoji statistički značajna razlika LDL-kolesterola u skupini bolesnika s kataraktom i dijabetesom u odnosu na kontrolnu skupinu dok bolesnici s kataraktom, dijabetesom i hiperlipidemijom imaju statistički značajno niže vrijednosti LDL-kolesterola u odnosu na bolesnike s mrenom i dijabetesom kao i u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Nije potvrđena statistički značajna povezanost parametara metabolizma žučnih kiselina, željeza i lipida u serumu sa stupnjem zamućenja leće.

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Pojavnost katarakte u pacijenata s dijabetesom povezana je s promjenama serumskih vrijednosti žučnih kiselina, feritina i kolesterola. Identifikacija rizičnih čimbenika mogla bi dovesti do smanjenja incidencije katarakte. S obzirom na to da u dosadašnjim istraživanjima nije ispitivan utjecaj serumskih pokazatelja metabolizma žučnih kiselina, željeza i lipida na stupanj zamućenja leće u dijabetičara, cilj istraživanja je objediniti i utvrditi povezanost navedenih serumskih parametara s kataraktom u pacijenata s dijabetesom i hiperlipidemijom.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno ukupno 150 ispitanika starijih od 45 godina, podijeljenih u 3 skupine. U kontrolnu skupinu (DM) uključeno je 50 dijabetičara bez katarakte, u prvu skupinu (KAT+DM) uključen je 51 dijabetičar s kataraktom, koji ne liječi hiperlipidemiju i ne uzima statine, u drugu skupinu (KAT+DM+HIPERLIP) 49 dijabetičara s kataraktom na terapiji statinima. Svim ispitanicima učinjen je oftalmološki pregled prije operacije katarakte, LOCS III klasifikacija, izmjerene serumske koncentracije žučnih kiselina, parametara metabolizma željeza i lipida i statistički uspoređene dobivene vrijednosti između skupina kao i njihova povezanost sa stupnjem zamućenja leće.

Rezultati: Vrijednosti serumskih žučnih kiselina su značajno više u ispitanika s dijabetesom i kataraktom (p=0,029), dok je koncentracija željeza u obje skupine ispitanika s kataraktom niža u odnosu na kontrolu (p=0,015). Ispitanici s kataraktom i dijabetesom imaju značajno višu vrijednost ukupnog kolesterola u serumu (p=0,002). Postoji značajna razlika LDL kolesterola u skupini ispitanika s kataraktom i dijabetesom u odnosu na kontrolnu skupinu dok ispitanici s kataraktom, dijabetesom i hiperlipidemijom imaju značajno niže vrijednosti LDL kolesterola u odnosu na bolesnike s mrenom i dijabetesom kao i u odnosu na kontrolnu skupinu (p=0,00043). Nema povezanosti koncentracije žučnih kiselina, parametara metabolizma željeza i lipida na stupanj zamućenja leće.

Zaključak: Povišene serumske žučne kiseline mogle bi biti rizični čimbenik za razvoj mrene neovisan o serumskom kolesterolu što do sad nije opisano. Niže vrijednosti željeza u serumu i povišen kolesterol mogu biti rizični čimbenici za nastanak dijabetičke mrene.

Ključne riječi: *senilna nuklearna katarakta, rizični čimbenici, hiperlipidemija, željezo, žučne kiseline, dijabetes*

9. Summary

Correlation between Senile Nuclear Cataract and Serum Indicators of Iron, Lipid and Bile Acid Metabolism in Patients with Diabetes and Hyperlipidemia

Objectives: The occurrence of cataract in diabetic patients is associated with changes in the serum level of bile acids, ferritin and cholesterol. Identification of risk could dicrease cataract incidence. Considering that the influence of serum indicators of bile acid, iron and lipid metabolism on the degree of lens opacity in diabetic patients has not been examined in previous studies, the aim of the study is to unify and determine the association of mentioned serum indicators with cataracts in patients with diabetes and hyperlipidemia.

Subjects and methods: A total of 150 respondents over the age of 45, divided into 3 groups, were included in the research. The control group (DM) included 50 diabetics without cataracts, the first group (KAT+DM) included 51 diabetics with cataracts, no hyperlipidemia and no statin therapy, the second group (KAT+DM+HIPERLIP) included 49 diabetics with cataracts on statin therapy. All subjects underwent an ophthalmological examination before cataract surgery, LOCS III classification, measuring of serum level concentrations of bile acids, parameters of iron and lipid metabolism, and statistical analysis of obtained values between groups as well as their relationship with the degree of lens opacification.

Results: The levels of serum bile acids were higher in subjects with diabetes and cataracts (p=0.029), while iron concentration in both cataract group was lower (p=0.015). Subjects with cataracts and diabetes had higher level of total serum cholesterol (p=0.002). There was a difference in LDL serum cholesterol level in the group of subjects with cataract and diabetes compared to the control group, while subjects with cataract, diabetes and hyperlipidemia had lower LDL serum cholesterol levels compared to patients with cataract and diabetes as well as compared to the control group (p= 0.00043). There was no relationship between the concentration of bile acids, parameters of iron and lipid metabolism and the degree of lens opacity.

Conclusion: Elevated serum bile acids levels could be a risk factor for the development of cataract independent of serum cholesterol levels. Lower serum iron levels and serum cholesterol could be the risk factors for the development of diabetic cataracts.

Key words: *age-related nuclear cataract, risk factors, hyperlipidemia, iron, bile acids, diabetes mellitus*

10. Literatura

1. Pascolini D. et al. 2002. global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. Ophthalmic Epidemiol. 2004. Apr;11(2):67-115.

2. Brenner MH, Curbow B, Javitt JC, Legro MW, Sommer A. Vision change and quality of life in the elderly. Response to cataract surgery and treatment of other chronic ocular conditions Arch Ophthalmol. 1993. May;111(5):680-5.

3. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria Ophtalmologica. Osijek. Cerovski d.o.o.; 2011.

4. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global dana on blindness. Bull World Health Organ. 1995;73:115-21.

5. Vision 2020: the cataract challenge. Community Eye Health. 2000;13(34):17-9. PMID: 17491949; PMCID: PMC1705965.

6. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease.7th ed.Philadelphia : W.B. Saunders Company; 2004.

7. Versace F. Cataract. Part 1: Causes, diagnoses and preoperative testing. Modern Medicine. 1998;96-106.

8. Casula M, Soranna D, Corrao G , Merlino L, Catapano AL, Tragni E. Statin use and risk of cataract: A nested case-control study within a healthcare database. Atherosclerosis. 2016 Aug;251:153-158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.020. Epub 2016 Jun 11.

9. Truscott RJW. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. Exp Eye Res. 2005 May;80(5):709-25. doi: 10.1016/j.exer.2004.12.007.

10. Klein BE, Klein RE, Lee KE. Incident cataract after a five-year interval and lifestyle factors: the Beaver Dam eye study Ophthalmic Epidemiol. 1999. Dec;6(4):247-55.

11. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Taylor HR. The epidemiology of cataract in Australia. Am J Ophthalmol. 1999. Oct;128(4):446-65.

12. West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. Surv Ophthalmol. 1995. Jan-Feb;39(4):323-34.

10. Literatura

13. Delcourt C, Carrière I, Ponton-Sanchez A, Lacroux A, Covacho MJ, Papoz L. Light exposure and the risk of cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study. Arch Ophthalmol. 2000. Mar;118(3):385-92.

14. 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. Dec;126(6):782-90.

15. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. Curr Opin Ophthalmol. 2000. Dec;11(6):478-83.

16. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria ophthalmologica: Leća. Osijek. Cerovski d.o.o., 2014.

17. American Academy of Ophthalmology. 2019.-2020. BCSC (Basic and Clinical Science Course), Section 11: Lens and Cataract. American Academy of Ophthalmology 2019; str. 28-72.

18. Qi HP, Wei SQ, Gao XC, Yu NN, Hu WZ, Bi S et al. Ursodeoxycholic acid prevents selenite-induced oxidative stress and alleviates cataract formation: In vitro and in vivo studies. Mol Vis. 2012; 18: 151–160.

19. Čupak K, Gabrić N, Cerovski B, i sur. Oftalmologija. Zagreb. Nakladni Zavod Globus; 2004.

20. Zhang J, Guo L, Wang L. [A study on the treatment of secondary glaucoma due to intumescent senile cataract]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2001. Sep;37(5):359-62. Chinese. PMID: 11770405

21. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch Ophthalmol. 1993. Jun;111(6):831-6. doi: 10.1001/archopht.1993.01090060119035. PMID: 8512486.

22. Wan, Y., Wang, Y., Zhao, L. *et al.* Correlation among Lens Opacities Classification System III grading, the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, and Visual Function Index-14 for age-related cataract assessment. *Int Ophthalmol* 40, 1831–1839 (2020.). https://doi.org/10.1007/s10792-020-01353-0

10. Literatura

23. Benčić G, Zorić-Geber M, Šarić D, Čorak M, Mandić Z. Clinical Importance of The Lens Opacities Classification System III (LOCS III) in Phacoemulsification. Coll. Antropol. 29 (2005.) Suppl. 1: 91–94 UDC 617.741-089.16

24. Davison JA, Chylack LT. Clinical application of the lens opacities classification system III in the performance of phacoemulsification. J Cataract Refract Surg. 2003. Jan;29(1):138-45. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01839-4. PMID: 12551681.

25. Minassian DC, Mehra V. 3. 8 million blinded by cataract each year. Br J Ophthalmol.1990;74:341– 43.

26. Hengerer FH, Dick HB, Kohnen T, Conrad-Hengerer I. Assessment of intraoperative complications in intumescent cataract surgery using 2 ophthalmic viscosurgical devices and trypan blue staining. J Cataract Refract Surg. 2015. Apr;41(4):714-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.06.039. PMID: 25840295.

27. Genç S, Güler E, Çakır H, Özertürk Y. Intraoperative complications in intumescent cataract surgery using a phaco capsulotomy technique. J Cataract Refract Surg. 2016. Aug;42(8):1141-5. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.06.025. PMID: 27531289.

28. Dhingra D, Grover S, Kapatia G, Pandav SS, Kaushik S. Phacolytic glaucoma: A nearly forgotten entity. European Journal of Ophthalmology. 2020;30(5):NP32-NP35. doi:10.1177/1120672119841972

29. Ivachev E.A., Denisova I.P., Anisimova E.V., Tanash M.A. Why are patients with mature cataract admitted to hospital? Challenges for cataract surgery // Ophthalmology Journal. - 2021. - Vol. 14. - N.4. - P. 83-90. doi:10.17816/OV84019

30. Kristianslund O, Hassaf SE, Drolsum L. Optical Biometry and Lens Power Calculations in 500 Phakic Patients: Axial Length and Corneal Curvature in the Fellow Eye. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:2775-2780 https://doi.org/10.2147/OPTH.S375743

31. Song AL, Rizzuti A. Optical Biometry. 2022 Apr 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Jan- PMID: 35593856.

32. Jiang, J., Pan, X., Zhou, M.*et al.*A comparison of IOLMaster 500 and IOLMaster 700 in the measurement of ocular biometric parameters in cataract patients. *Sci Rep* 12, 12770 (2022.). https://doi.org/10.1038/s41598-022-16985-8

33. Nakhli FR. Comparison of optical biometry and applanation ultrasound measurements of the axial length of the eye. Saudi J Ophthalmol. 2014. Oct;28(4):287-91. doi: 10.1016/j.sjopt.2014.04.003. Epub 2014 May 6. PMID: 25473345; PMCID: PMC4250504.

34. Cooke, David L. MD; Waldron, Rhonda MMSc; Savini, Giacomo MD; Riaz, Kamran M. MD; Taroni, Leonardo MD; Murphy, David A. MD; Guaraldi, Fabio MD. Immersion ultrasound biometry vs optical biometry. Journal of Cataract & Refractive Surgery 48(7):p 819-825, July 2022. | DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000865

35. Auffarth, Gerd U. MD, PhD, FEBO; Gerl, Matthias MD; Tsai, Linda MPH; Janakiraman, D. Priya OD, FAAO; Jackson, Beth PhD; Alarcon, Aixa PhD; Dick, H. Burkhard MD, PhD, FEBOS-CR; Quantum Study Group. Clinical evaluation of a new monofocal IOL with enhanced intermediate function in patients with cataract. Journal of Cataract & Refractive Surgery 47(2):p 184-191, February 2021. | DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000399

36. Lee JH, Moon SY, Chung HS, Park SY, Lee H, Kim JY, Tchah H. Clinical outcomes of a monofocal intraocular lens with enhanced intermediate function compared with an extended depth-of-focus intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2022. Jan 1;48(1):61-66. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000710. PMID: 34117177.

37. Rosen E, Alió JL, Dick HB, Dell S, Slade S. Efficacy and safety of multifocal intraocular lenses following cataract and refractive lens exchange: Metaanalysis of peer-reviewed publications. J Cataract Refract Surg. 2016. Feb;42(2):310-28. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.01.014. PMID: 27026457.

38. Zhong, Y., Wang, K., Yu, X. *et al.* Comparison of trifocal or hybrid multifocal-extended depth of focus intraocular lenses: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 6699 (2021.). https://doi.org/10.1038/s41598-021-86222-1

39. Mohanty P, Prasan VV, Vivekanand U. Conventional extracapsular cataract extraction and its importance in the present day ophthalmic practice. Oman J Ophthalmol. 2015. Sep-Dec;8(3):175-8. doi: 10.4103/0974-620X.169906. PMID: 26903724; PMCID: PMC4738663.

40. Cavallini GM, Lugli N, Campi L, Lazzerini A, Longanesi L. Surgically Induced Astigmatism after Manual Extracapsular Cataract Extraction or after Phacoemulsification Procedure. *European Journal of Ophthalmology*. 1996;6(3):257-263. doi:10.1177/112067219600600306

41. Laxmiprasad, G., Shori, C., Shori, R., & Alli, A. (2017.). Comparative study between conventional extra capsular cataract extraction versus manual small incision cataract surgery. International Journal of Research in Medical Sciences, 5(3), 996–1001. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20170650

42. Steinert RF,ed. Cataract Surgery: Technique, complications and management. 2nded. St.Louis:Mosby, 2004.

43. Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. Am J Ophtalmol.1967;64:23-35.

44. Kelman CD. In tune with the father of phacoemulsification. J Cataract Refract Surg. 1997;23:1128-9.

45. Kelman CD. Basic principles of IOL design. Trans New Orleans Acad Ophtalmol. 1984;32.78-98.

46. Saad Filho R, Moreto R, Nakaghi RO, Haddad W, Coelho RP, Messias A. Costs and outcomes of phacoemulsification for cataracts performed by residents. Arq Bras Oftalmol. 2020 Jun;83(3):209-214. doi: 10.5935/0004-2749.20200059. Epub 2020 May 29. PMID: 32490980.

47. Kara N Jr, Sirtoli MG, Santhiago MR, Parede TR, Espíndola RF, Carvalho Rde S. Phacoemulsification versus extracapsular extraction: governmental costs. Clinics (Sao Paulo). 2010. Apr;65(4):357-61. doi: 10.1590/S1807-59322010000400002. PMID: 20454491; PMCID: PMC2862669.

48. Papaconstantinou D, Kalantzis G, Brouzas D, Kontaxakis A, Koutsandrea C, Diagourtas A, Georgalas I. Safety and efficacy of phacoemulsification and intraocular lens implantation through a small pupil using minimal iris manipulation. *Clin Interv Aging*. 2016;11:651-657 https://doi.org/10.2147/CIA.S97254

49. Agarwal A, Jacob S. Current and effective advantages of femto phacoemulsification. Current Opinion in Ophthalmology. 2017. Jan;28(1):49-57. DOI: 10.1097/icu.0000000000000333. PMID: 27801688.

50. Shaheen, M.S., AbouSamra, A., Helaly, H.A. *et al.* Comparison between refractive outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery and standard

phacoemulsification. *BMC Ophthalmol* 20, 1 (2020). https://doi.org/10.1186/s12886-019-1277-9

51. Threatt J, Williamson JF, Huynh K, Davis RM. Ocular disease, knowledge and technology applications in patients with diabetes. Am J Med Sci. 2013;345:266–270.

52. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015. Feb 15;6(1):92-108. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.92. PMID: 25685281; PMCID: PMC4317321.

53. Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? Clin Biochem Rev. 2005;26:123–134.

54. Jang C, Lim JH, Park CW, Cho YJ. Regulator of Calcineurin 1 Isoform 4 (RCAN1.4) Is Overexpressed in the Glomeruli of Diabetic Mice. Korean J Physiol Pharmacol. 2011;15:299–305.

55. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas 2006. 3rd ed. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-Atlas-3rd-edition.pdf.

56. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas 2011. 5th ed. Available from: http://www.drsharma.ca/world-diabetes-atlas-5th-edition.html

57. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 1995;119:295–300.
58. Klein BE, Klein R, Wang Q, Moss SE. Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 1995;2:49–55.

59. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015. Feb 15;6(1):92-108. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.92. PMID: 25685281; PMCID: PMC4317321.

60. Jee D, Park S. Hyperglycemia and Hypo-HDL-cholesterolemia Are Primary Risk Factors for Age-related Cataract, and a Korean-style Balanced Diet has a Negative Association, based on the Korean Genome and Epidemiology Study. J Korean Med Sci. 2021. Jun 14;36(23):e155. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e155

61. Kavita R. Hegde, Renu A. Kowluru, Susanne Mohr, Ram H. Nagaraj, J. Mark Petrash, "New Horizons in Research on Diabetic Complications of the Eye: Special Emphasis on Diabetic Cataracts and Retinopathy", Journal of Ophthalmology, vol. 2010, Article ID 979040, 2 pages, 2010. https://doi.org/10.1155/2010/979040

62. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. Endocr Rev. 2005;26:380–392.

63. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract. 2005;67:3–21.

64. Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, Morino Y, Horiuchi S. Immunochemical evidence for the presence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with aging. J Biol Chem. 1992;267:10211–10214.

65. Duhaiman AS. Glycation of human lens proteins from diabetic and (nondiabetic) senile cataract patients. Glycoconj J. 1995;12:618–621.

66. Lyons TJ, Silvestri G, Dunn JA, Dyer DG, Baynes JW. Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. Diabetes. 1991;40:1010–1015.

67. Nagaraj RH, Sell DR, Prabhakaram M, Ortwerth BJ, Monnier VM. High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:10257–10261.

68. Shamsi FA, Sharkey E, Creighton D, Nagaraj RH. Maillard reactions in lens proteins: methylglyoxal-mediated modifications in the rat lens. Exp Eye Res. 2000;70:369–380.

69. Agte VV, Tarwadi KV. Combination of diabetes and cataract worsens the oxidative stress and micronutrient status in Indians. Nutrition. 2008;24:617–624.

70. Jeganathan VS, Wang JJ, Wong TY. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2008;31:1905–1912.

71. Takamura Y, Sugimoto Y, Kubo E, Takahashi Y, Akagi Y. Immunohistochemical study of apoptosis of lens epithelial cells in human and diabetic rat cataracts. Jpn J Ophthalmol. 2001;45:559–563.

72. Li WC, Kuszak JR, Dunn K, Wang RR, Ma W, Wang GM, Spector A, Leib M, Cotliar AM, Weiss M. Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals. J Cell Biol. 1995;130:169–181.

73. Shamsi FA, Sharkey E, Creighton D, Nagaraj RH. Maillard reactions in lens proteins: methylglyoxal-mediated modifications in the rat lens. Exp Eye Res. 2000;70:369–380.

74. Ookawara T, Kawamura N, Kitagawa Y, Taniguchi N. Site-specific and random fragmentation of Cu,Zn-superoxide dismutase by glycation reaction. Implication of reactive oxygen species. J Biol Chem. 1992;267:18505–18510.

75. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of Ocular Functions and Diseases in Persons With Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Aug. CHAPTER 21. PMID: 33651534.

76. Kumar PA, Kumar MS, Reddy GB, Effect of glycation on alpha-crystallin structure and chaperone-like function.Biochem.J.(2007.) 408 251-258.

77. Abdel-Ghaffar A, Ghanem HM, Ahmed EK, Hassanin OA, Mohamed RG. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. Fundam Clin Pharmacol. 2018. Dec;32(6):627-640.

78. Song S, Liang JJ, Mulhern ML, Madson CJ, Shinohara T. Cholesterol-derived bile acids enhance the chaperone activity of α-crystallins Cell Stress Chaperones. 2011. Sep;16(5):475-8

79. Boatright JH, Nickerson JM, Moring AG, Pardue MT. Bile acids in treatment of ocular disease. J Ocul Biol Dis Infor 2009;2:149-59.

80. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis; linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011;121:523-44.(PMID:21854363)

81. Perez MJ, Briz O, Bile-acid-induced cell injury and protection. World J Gastroenterol 2009;15:1677-89.(PMID:19360911)

82. Goralska M, Holley BL, McGahan MC. Identification of a mechanism by which lens epithelial cells limit accumulation of overexpressed ferritin H-chain. J Biol Chem. 2003. Oct 31;278(44):42920-6.

83. Özben T. Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants, Springer US, New York, 1998. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016. Feb 27;387(10021):907-16.

84. Harding JJ., Cataract, Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology, Chapman & Hall, London (1991.).Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res. 2003. Winter;96(1-3):117-23.

85. Charlot K, Antoine-Jonville S, Moeckesch B, Jumet S, Romana M, Waltz X,et al. Cerebral and muscle microvascular oxygenation in children with sickle cell disease:influence of hematology, hemorheology and vasomotion. Blood Cells Mol Dis 2017;65:23-8.

86. Aydin E, Cumurcu T, Ozugurlu F, Ozyurt H, Sahinoglu S, Mendil D et al. Levels of iron, zinc, and copper in aqueous humor, lens, and serum in nondiabetic and diabetic patients: their relation to cataract. 2005. Winter;108(1-3):33-41.

87. Nam SW, Lim DH, Cho KY, Kim HS, Kim K, Chung TY. Risk factors of presenile nuclear cataract in health screening study. BMC Ophthalmol. 2018. Oct 11;18(1):263.

88. Kiziltoprak H, Kocer AM, Fen T, Goker YS. Evaluation of Corneal and Lenticular Parameters in Iron Deficiency Anemia. Beyoglu Eye J. 2021; 6(3): 173–179. Published online 2021. Sep 27. doi: 10.14744/bej.2021.65477.

89. Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. Optom Vis Sci. 2012. Aug;89(8):1165-71.

90. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. Surv Ophthalmol. 1996. Jan-Feb;40(4):320-37.

91. Jee D, Park S. Hyperglycemia and Hypo-HDL-cholesterolemia Are Primary Risk Factors for Age-related Cataract, and a Korean-style Balanced Diet has a Negative Association, based on the Korean Genome and Epidemiology Study. J Korean Med Sci. 2021. Jun 14;36(23):e155. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e155.

92. Hartman HA, Myers LA, Evans M, Robison RL, Engstrom RG, Tse FL. The safety evaluation of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in beagle dogs and rhesus monkeys Fundam Appl Toxicol. 1996. Jan;29(1):48-62.

93. Zakrzewski P, Milewska J, Czerny K. The eye lens evaluation of the atorvastatin-treated white rat. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2002;57(2):165-71.

94. Lai CL, Shau WY, Chang CH, Chen MF, Lai MS. Statin use and cataract surgery: a nationwide retrospective cohort study in elderly ethnic Chinese patients. Drug Saf. 2013. Oct;36(10):1017-24. doi: 10.1007/s40264-013-0076-0.

95. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. JAMA Ophthalmol. 2013. Nov;131(11):1427-34. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4575.

96. Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. Am J Ophthalmol. 2007. Apr;143(4):687-9.

97. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. Clin Ther. 2008. Nov;30(11):2167-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.11.012.

98. Schmidt J, Schmitt C, Hockwin O. No lens changes caused by simvastatin results from a prospective drug safety study. Lens Eye Toxic Res. 1990;7(3-4):643-50.

99. Wise SJ, Nathoo NA, Etminan M, Mikelberg FS, Mancini GBJ. Statin use and risk for cataract: a nested case-control study of 2 populations in Canada and the United States. Can J Cardiol. 2014. Dec;30(12):1613-9. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.020.

100. Boyd BF. Preparing for transition. In:Boyd BF,ed. The Art and Science of Cataract surgery. Panama: Highlights of Ophtalmology; 2001:93.

101. Carreno E. Hydrodissection and hydrodelineation. In: Boyd B. The Art and the Science of Cataract Surgery. Panama: Highlights of Ophtalmology; 2001.

102.Barojas E. Importance of hydrodissection in phaco. In: Boyd B. The Art and the Science of Cataract Surgery. Panama: Highlights of Ophtalmology; 2001.

103.Seibel SB. The fluidics and physics of phaco. In: Agarwal A. et al. Phacoemulsification, laser, cataract surgery and foldable IOL . Second edition. Jaypee Brothers: New Delhi; 2000;45-54.

104. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al; Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI). Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. Clin Chem Lab Med 2018;56(12):2015-38. doi: 10.1515/cclm-2018-0602.

105. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150.

106. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije: Tečaj trajnog usavršavanja medicinskih biokemičara, Zagreb, 2007. / urednice Ana Stavljenić Rukavina, Dubravka Čvorišćec. -Impresum Zagreb: Hrvatska komora medicinskih biokemičara: Medicinska naklada, 2007. (Zagreb: Medicinska naklada).

107. Mulhern ML, Madson CJ, Kador PF, Randazzo J, Shinohara T. Cellular osmolytes reduce lens epithelial cell death and alleviate cataract formation in galactosemic rats.Mol Vis (2007.) 13 1397-1405.

108. Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. Inhibition of selenite-induced cataract by caffeine. Acta Ophthalmol. 2010. Nov;88(7):e245-9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02014.x. PMID: 20977689; PMCID: PMC2966026.

109. Kumar PA, Kumar MS, Reddy GB. Effect of glycation on alpha-crystallin structure and chaperone-like function. Biochem J. 2007. Dec 1;408(2):251-8. doi: 10.1042/BJ20070989. PMID: 17696877; PMCID: PMC2267351.

110. Thampi, P., Zarina, S. & Abraham, E.C. α-Crystallin chaperone function in diabetic rat and human lenses. *Mol Cell Biochem* **229**, 113–118 (2002.). https://doi.org/10.1023/A:1017980713089

111. Clark JI, Huang QL. Modulation of the chaperone-like activity of bovine alpha-crystallin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996. Dec 24;93(26):15185-9. doi: 10.1073/pnas.93.26.15185. PMID: 8986785; PMCID: PMC26378.

112. Kumar PA, Reddy GB. Modulation of alpha-crystallin chaperone activity: a target to prevent or delay cataract? IUBMB Life. 2009. May;61(5):485-95. doi: 10.1002/iub.176. PMID: 19391162.

113. Srinivasan S, Raman R, Swaminathan G, Ganesan S, Kulothungan V, Sharma T. Incidence, Progression, and Risk Factors for Cataract in Type 2 Diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017. Nov 1;58(13):5921-5929. doi: 10.1167/iovs.17-22264.

114. West S. Epidemiology of Cataract: accomplishments over 25 years and future directions. Ophthalmic epidemiol. 2007;14(4):173-8.

115. Li LK, So L, Spector A. Membrane cholesterol and phospholipid in consecutive concentric sections of human lenses. J Lipid Res. 1985. May;26(5):600-9. PMID: 4020298.

116. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. Mutat Res. 2005. Jan;589(1):47-65. doi: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001. PMID: 15652226.

117. Song S, Liang JJ, Mulhern ML, Madson CJ, Shinohara T. Cholesterol-derived bile acids enhance the chaperone activity of α-crystallins. Cell Stress Chaperones. 2011. Sep;16(5):475-80. doi: 10.1007/s12192-011-0259-5. Epub 2011 Mar 6. PMID: 21380614; PMCID: PMC3156260.

118. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. World J Gastroenterol. 2009. Apr 14;15(14):1677-89. doi: 10.3748/wjg.15.1677. PMID: 19360911; PMCID: PMC2668773.

119. Qi HP, Wei SQ, Gao XC, Yu NN, Hu WZ, Bi S, Cui H. Ursodeoxycholic acid prevents selenite-induced oxidative stress and alleviates cataract formation: In vitro and in vivo studies. Mol Vis. 2012;18:151-60. Epub 2012. Jan 18. PMID: 22275806; PMCID: PMC3265174.

120. Abdel-Ghaffar A, Ghanem HM, Ahmed EK, Hassanin OA, Mohamed RG. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. Fundam Clin Pharmacol. 2018. Dec;32(6):627-640. doi: 10.1111/fcp.12385. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29863796.

121. Hao Ouyang, Xiyu Mei, Tianyu Zhang, Bin Lu, Lili Ji.Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-

retinal barrier.European Journal of Pharmacology,Volume 840,2018, Pages 20-27,ISSN 0014-2999,https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.027.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299918305673)

122. Willermain F, Scifo L, Weber C, Caspers L, Perret J, Delporte C. Potential Interplay between Hyperosmolarity and Inflammation on Retinal Pigmented Epithelium in Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Int J Mol Sci. 2018. Apr 2;19(4):1056. doi: 10.3390/ijms19041056. PMID: 29614818; PMCID: PMC5979527.

123. Zhang, L., Ma, P., Collery, R., Trowbridge, S., Zhang, M., Zhong, W., and Leung, Y.F. (2014.) Expression profiling of the RPE in zebrafish smarca4 mutant revealed altered signals that potentially affect RPE and retinal differentiation. Molecular Vision. 20:56-72.

124. Rizzolo LJ, Chen X, Weitzman M, Sun R, Zhang H. Analysis of the RPE transcriptome reveals dynamic changes during the development of the outer blood-retinal barrier. Mol Vis. 2007;13:1259–73.

125. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. Acta Biomed. 2017. Apr 28;88(1):112-118. doi: 10.23750/abm.v88i1.6049. PMID: 28467345; PMCID: PMC6166192.

126. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. *Iran Biomed J.* 2014;18:88–93.

127. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, Murata Y, Kasayama S, Koga M. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 2008;31:1945–1948.

128. Acir NO, Dadaci Z, Cetiner F, Yildiz M, Alptekin H, Borozan M. Evaluation of the peripapillary retinal nervefiber layer and gangion celliner plexiform layer measurements in patients with iron deficiency anemia with optical coherence tomography. Cutan Ocul Toxicol 2016;35:131-6.

129. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet (London, England). 2016;387(10021):907–16.

130. Harding JJ, Cataract, Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology. Chapman and Hall. London 1991.

131. Spector A, Garner WH. Hydrogen peroxide and human cataract. Exp. Eye Res.33,673-681. (1981.)

132. Kurochkin PH, Qureshi S, Chuck RS, Lee JK. Effects of ferritin on the prevalence of cataracts. Investigative Ophthalmology&Visual Science. 2016. Vol.57,6222.

133. Aslan D, Akata RF, Atalay HT, Üçgül AY. Elevated serum ferritin level with cataract of spectacular morphology: Hyperferritinemia-cataract syndrome. Pediatr Hematol Oncol. 2019 Sep;36(6):390-393. doi: 10.1080/08880018.2019.1621972. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31522592.

134. Dawczynski J, Blum M, Winnefeld K, Strobel J. Increased content of zinc and iron in human cataractous lenses. Biol Trace Elem Res. 2002. Winter;90(1-3):15-23. doi: 10.1385/BTER:90:1-3:15. PMID: 12666821.)

135. Henrique Girão 1, Fu Shang, Paulo Pereira. 7-ketocholesterol stimulates differentiation of lens epithelial cells. Mol Vis. 2003. Oct 6;9:497-501.

136. Jacob RF, Cenedella RJ, Mason RP. Evidence for distinct cholesterol domains in fiber cell membranes from cataractous human lenses. J Biol Chem. 2001. Apr 27;276(17):13573-8.

137. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. J Am Coll Cardiol. 2012. Feb 7;59(6):572-82.

138. Dobrzynski JM, Kostis JB. Statins and Cataracts--a visual insight Curr Atheroscler Rep. 2015;17(2):477.

139.Cendella RJ.Source of cholesterol for the ocular lens, studied with U18866A:a cataract-producing inhibitor of lipid metabolism.Exp.Eye Res.37(1)(1983) 33-34.

140. Hartman HA, Myers LA, Evans M, Robison RL, Engstrom RG, Tse FL. The safety evaluation of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in beagle dogs and rhesus monkeys Fundam Appl Toxicol. 1996. Jan;29(1):48-62.

141. Zakrzewski P, Milewska J, Czerny K. The eye lens evaluation of the atorvastatin-treated white rat. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2002;57(2):165-71.

142. Chodick G, Heymann AD, Flash S, Kokia E, Shalev V. Persistence with statins and incident cataract: a population-based historical cohort study. Ann Epidemiol. 2010. Feb;20(2):136-42.

143.Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. Am J Ophthalmol. 2007. Apr;143(4):687-9.

144.Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. JAMA. 2006. Jun 21;295(23):2752-8.

145.Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. Optom Vis Sci. 2012. Aug;89(8):1165-71.

146. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. Surv Ophthalmol. 1996. Jan-Feb;40(4):320-37.

147. Rim TH, Kim MH, Kim WC, Kim TI, Kim EK. Cataract subtype risk factors identified from the Korea National Health and Nutrition Examination survey 2008-2010. BMC Ophthalmol. 2014. Jan 10;14:4

148. Klein BEK, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin Use and Incident Nuclear Cataract. *JAMA.* 2006;295(23):2752–2758. doi:10.1001/jama.295.23.2752

149. Yu SH, Chu Y , Li G, Ren L, Zhang Q, Wu L. Statin Use and the Risk of Cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6:e004180. DOI: 10.1161/JAHA.116.004180

150. Maralani, H.G.Tai, B.C. Wong, T.Y. Tai, E.S. Li, J. Wang, J.J. Mitchell, P. Metabolic syndrome and risk of age-related cataract over time: An analysis of interval-censored data using a random-effects model. *Investig. Opthalmol. Vis. Sci.* **2013**, *54*, 641–646.

151. Tsutsumi, K. Inoue, Y. Yoshida, C. Acceleration of development of diabetic cataract by hyperlipidemia and low high-density lipoprotein in rats. *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 37–41.

152. von Eckardstein, A. Hersberger, M. Rohrer, L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2005**, *8*, 147–152.

153. Chang, J.H. Chen, I.-H. Geng, J.H. Wu, P.Y. Huang, J.-C. Chen, S.-C. Metabolic Syndrome Is Associated with Cataract in a Large Taiwanese Population Study. *Nutrients* **2022**, *14*, 1684. https://doi.org/10.3390/nu14091684)

154. Tan, J.S.; Wang, J.J.; Mitchell, P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: The Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* **2008**, *15*, 317–327.

11. Životopis

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Ivana Strunje (rođ. Pivić-Kovačević)

Adresa: Klinika za očne bolesti, KBC Osijek

Europske Avenije 14–16, 31 000 Osijek

Tel: +385 91 1653 718

e-mail: ipivic.kovacevic@gmail.com

Datum rođenja: 1. listopada 1988.

Obrazovanje:

1995. – 2003. Osnovna škola Ljudevita Gaja, Osijek

2003. – 2007. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2007. – 2013. Sveučilišni intergrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2015. – Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2018./2020. – Poslijediplomski specijalistički studij: Oftalmologija i optometrija, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Zaposlenje:

2013. – 2014. KBC Osijek, pripravnički staž

2015. – 2016. Liječnik u timu 1 HMP, Zavod za hitnu medicinu Osječko-baranjske županije

2016. – 2020. Specijalizant oftalmologije i optometrije, Klinika za očne bolesti, KBC Osijek

11. 11. 2020. KBC Zagreb – položen specijalistički ispit iz oftalmologije i optometrije

2020. – danas KBC Osijek, specijalist oftalmologije i optometrije

ZNANSTVENA I STRUČNA DJELATNOST:

Objavljeni znanstveni radovi:

Radovi koji se indeksiraju u Current Contents, SCI i SCIE

1. **Pivić-Kovačević I**, Matić S, Barać J, Jelić-Vuković M, Benašić T, Salinger Ž. Influence of uncomplicated ultrasound phacoemulsification cataract surgery on central macular

thickness changes in the early postoperative period in diabetic patients. (Rad prihvaćen za publikaciju u Acta Clinica Croatica siječanj, 2023.)

2. Matić S, **Pivić-Kovačević I**, Jelić Vuković M, Benašić T, Matić M, Matić L, Barać J, Biuk D. Influence of tear film changes on visual acuity after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. (Rad prihvaćen za publikaciju u Acta Clinica Croatica listopad, 2022.)

Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama:

1. Jelić Vuković M, Matić S, Barać J, Biuk D, **Pivić-Kovačević I.** The status of the unaffected eye is a predictor of short-term recovery in a croatian cohort of patients with monocular optic neuritis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.2021 Dec.13(cited 2022 Jan9); 65(2). https://mspsss.org.ua/indeks.php/journal/article/view/542

Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u zbornicima skupova:

1. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Kopić, Andrijana; Benašić, Tvrtka-Amblyopia – can we make mistake?// 12th Croatian Society of Cataract and Refractive Surgeons. Book of Abstracts, Zagreb, 2016., str. 114.-116.
2. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Kopić, Andrijana; Benašić, Tvrtka; Biuk, Dubravka; Barać, Josip. Amblyopia – Can we make a mistake? 17. Kongres Hrvatskog oftalmološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Primošten, svibanj 2017.
3. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Barać, Josip; Krnić Karin; Salinger, Željka - Macular thickness changes in diabetic patients after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery // 18th Congress of Croatian Ophthalmological and Optometric Society. Book of Abstracts, Vodice, 2018. str. 164.-166.
4. Krnić, Karin; Matić, Suzana; Barać, Josip; **Pivić-Kovačević, Ivana**; Rudan, Stipe; Krnić, Andrea- Conjunctival sac microbial flora prior to uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 18th Congress of Croatian Ophthalmological and Optometric Society. Book of Abstracts, Vodice, 2018. str. 202.-203.
5. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Barać, Josip; Biuk, Dubravka; Salinger, Željka - Macular thickness changes in diabetic patients after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 1st Young Scientists Days –Young Scientists Conference. Book of Abstracts, Osijek, 2018. str. 14-17.

6. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Barać, Josip; Biuk, Dubravka; Kopić, Andrijana; Salinger, Željka - Macular thickness changes and visual outcomes in diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 36th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Presented poster, Wienna, 2018.
7. Matić, Suzana; **Pivić-Kovačević, Ivana**; Barać, Josip; Jelić Vuković, Marija Kopić, Andrijana- Axial length as a factor associated with visual outcome after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 36th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Poster presentation, Wienna, 2018.
8. **Pivić-Kovačević, Ivana;** Matić, Suzana; Barać, Josip; Salinger, Željka - The effect of uncomplicated phacoemulsification cataract surgery on macular thickness changes in diabetic patients// 19th Congress of Croatian Ophthalmological and Optometric Society. Book of Abstracts, Vodice, 2019. str. 215.-218.
9. **Pivić-Kovačević, Ivana**; Matić, Suzana; Barać, Josip; Jelić Vuković, Marija - Early postoperative intraocular pressure elevation after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 37th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Presented poster, Paris, 2019.
10. Matić, Suzana; **Pivić-Kovačević, Ivana**; Barać, Josip; Biuk, Dubravka; Jelić Vuković, Marija; Matić, Mate - Changes in tear film and their influence on visual acuity after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery// 37th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Presented poster, Paris, 2019.
11. Matić, Suzana; **Pivić-Kovačević, Ivana**; Jelić Vuković, Marija; Barać, Josip; Biuk, Dubravka; Matić, Mate- Influence of superotemporal and superonasal clear corneal incision after phacoemulsification cataract surgery on early postoperative astigmatism// 38th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeon. Poster presentation, Amsterdam, 2020.
12. Jelić Vuković, Marija; Matić, Suzana; Barać, Josip; Biuk, Dubravka; **Pivić-Kovačević, Ivana**- Delayed diagnosis of homocystinuria presenting as bilateral congenital lens subluxation// 38th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeon. Poster presentation, Amsterdam, 2020.
13. Benašić, Tvrtka; Matić, Suzana; Mumlek, Ivan; Kopić, Andrijana; Vinković, Maja; **Pivić-Kovačević, Ivana**- Rhino-orbital mucormycosis (ROM) co-infection in severe COVID -19 patient// 20th Congress of Croatian Ophthalmological and Optometric Society., Zagreb, 2021.

12.Prilozi

INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

NAZIV ISTRAŽIVANJA: **Povezanost senilne nuklearne mrene i serumskih pokazatelja metabolizma željeza, lipida i žučnih kiselina u pacijenata sa šećernom bolesti i hiperlipidemijom**

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA: Ivana Strunje (rođ. Pivić-Kovačević, dr.med.)
Poštovani/a

pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u znanstvenom istraživanju **„Povezanost senilne nuklearne mrene i serumskih pokazatelja metabolizma željeza, lipida i žučnih kiselina u pacijenata sa šećernom bolesti i hiperlipidemijom "**. Molimo Vas da pažljivo i u cijelosti pročitate ovaj dokument jer će Vam pružiti podatke čija je svrha pomoći Vam odlučiti želite li sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju. Za sva pitanja ili nedoumice, obratite se istraživaču koji Vam je uručio ovu obavijest.

U ovom istraživanju prikupit ćemo podatke o serumskim parametrima metabolizma žučnih kiselina, željeza i lipida u pacijenata koji će biti podvrgnuti operaciji mrene na Klinici za očne bolesti, KBC-a Osijek te istražiti mogući utjecaj ovih parametara na nastanak mrene u ispitanika s dijabetesom koji nemaju hiperlipidemiju i ne uzimaju statine i ispitanika s dijabetesom koji imaju hiperelipidemiju i uzimaju statine. Serumski pokazatelji bit će analizirani na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KBC-a Osijek. Moguće nove spoznaje mogle bi unaprijediti i dati nova saznanja o samom nastanku i razvoju katarakte na molekularnoj razini. Prednja lećna kapsula je dio očne leće koji se uklanja prilikom svakog operativnog zahvata i na taj način omogućuje uklanjanje očne mrene i ugradnju intraokularne leće. Istraživanje će obuhvatiti skupinu ispitanika koji su redovno naručeni na operativni zahvat uklanjanja mrene na Klinici za očne bolesti, KBC-a Osijek. U svrhu provođenja istraživanja i uz Vaš pristanak, izvadit ćemo Vam krv te ćemo od tih uzoraka analizirati profil Vašeg seruma. Nakon što se prikupe svi podaci, napravit će se obrada dobivenih rezultata.

Ovo istraživanje ne uključuje nikakav dodatni rizik osim uobičajenog prilikom samog operativnog zahvata uklanjanja očne mrene i vađenja krvi. Korist od ovog istraživanja moguća su nova saznanja o samom procesu nastanka očne mrene.

Ukoliko se odlučite sudjelovati, Vaš angažman obuhvaća: pristanak na operativni zahvat uklanjanja očne mrene metodom ultrazvučne fakoemulzifikacije.

12. Prilozi

Vaše je sudjelovanje u ovom istraživanju u potpunosti dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete slobodno odlučiti da ne želite sudjelovati bez da dajete objašnjenja o razlogu. Odustajanje od ispitivanja neće utjecati način, postupke i tijek Vašeg liječenja.

Istraživanje se provodi s ciljem prikupljanja informacija koje će se koristiti isključivo u znanstvene svrhe.
Ispitaniku se garantira potpuna anonimnost i zaštita osobnih podataka.
Za sve dodatne informacije vezane uz sudjelovanje u ovom istraživanju možete se javiti Ivani Strunje (rođ. Pivić-Kovačević), voditelju istraživanja.

Podaci za kontakt: br.tel: 091 1653 718; email: ipivic.kovacevic@gmail.com.

SUGLASNOST

Potvrđujem da sam dana _____ u _____ pročitao/la Obavijest za ispitanika za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/la priliku postavljati pitanja.

Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Potpisom ovog obrasca bez prisile pristajem sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika: _____

Vlastoručni potpis: _____

Mjesto i datum: _____

Ime i prezime voditelja istraživanja: _____

Vlastoručni potpis:_____

Mjesto i datum:_____