

مصرف استروئید استنشاقی و خطر ابتلا به کاتاراکت

دکتر محمد رضا شجاع^{۱*}، دکتر سید علی محمد میرآشتی^۲

چکیده

مقدمه: مصرف کورتیکواستروئید سیستمیک با خطر ایجاد کاتاراکت همراه است. هدف ما در این مطالعه تعیین نقش کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در ایجاد کاتاراکت در افراد مسن می باشد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی در بین ۱۶۰ نفر از مبتلایان به کاتاراکت، مراجعه کننده به بیمارستان های شهید صدوقی و شهید رهنمون طی سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۲ و ۱۶۰ نفر شاهد انتخاب شده، انجام پذیرفت. افراد گروه شاهد بر حسب سن و جنس با گروه مورد مطابقت داده شدند. جمع آوری اطلاعات از طریق مصاحبه و پرسشنامه انجام پذیرفت. تجزیه و تحلیل آماری با برنامه SPSS و آزمون های آماری Chi-square و Anova انجام شد.

نتایج: از ۳۲۰ نفر ۱۶۰ بیمار به کاتاراکت مبتلا بودند و ۱۶۰ بیمار دیگر به کاتاراکت مبتلا نبودند. میانگین سنی و توزیع جنس گروه مورد با گروه شاهد تفاوت معنی داری از نظر آماری نداشتند. در گروه مورد ۲۲ نفر (۱۳/۸٪) مصرف استروئید استنشاقی داشتند و در میان گروه شاهد از ۱۶۰ نفر ۱۱ فرد (۶/۹٪) مصرف داشتند. در مجموع از دو گروه مورد مطالعه ۳۳ نفر مصرف کننده بوده اند. این رابطه با $p=0/042$ معنی دار بود. با استفاده از آزمون Odds Ratio مشخص شد کسانی که کورتیکواستروئید مصرف کرده اند ۲/۱۶ برابر از کسانی که کورتیکواستروئید مصرف نکرده اند مبتلا به کاتاراکت شده اند. (با حدود اطمینان ۹۵٪ در محدوده ۱/۰۱-۴/۶۱). بعد از خروج موارد مصرف کننده کورتیکوئید سیستمیک Odds Ratio به ۴/۷۳ (با حدود اطمینان ۹۵٪ در محدوده ۱/۵۱-۱۴/۸۲) افزایش یافت. این ارتباط با افزایش مدت زمان استفاده قوی تر می شد.

نتیجه گیری: این مطالعه وجود ارتباطی بین مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی و ابتلا به کاتاراکت به ویژه نوع ساب کپسولار خلفی را نشان داد. ولیکن جهت تأیید آن به مطالعات دیگر از جمله مطالعات تجربی و در گروه های یکسان از نظر عوامل خطر دیگر کاتاراکت نیاز می باشد.

واژه های کلیدی: کاتاراکت، استروئید استنشاقی

مقدمه

کاتاراکت علت عمده کاهش دید و نابینایی در جهان است و تخمین زده می شود علت نیمی از چهل و پنج میلیون

نفر نابینا در دنیا باشد.^(۱،۳) بنابراین هر عاملی که خطر ابتلا به کاتاراکت را افزایش دهد یک مشکل عمده بهداشت عمومی به شمار می آید و از این منظر شناخت و مقابله با عوامل خطرایجاد و پیشرفت این بیماری بسیار مهم می باشد.^(۴) عوامل خطر متعددی در مطالعات مختلف و در جمعیت های سفید و سیاهپوست برای کاتاراکت شناخته شده است.^(۵،۱۲) از این عوامل می توان به عوامل محیطی همانند اشعه ماوراء بنفش و نور خورشید^(۱۳،۱۷)

* نویسنده مسئول: دانشیار گروه بیماری های چشم

همراه: ۰۹۱۳ ۱۵۱ ۱۲۰۷، نمابر: ۰۳۵۱ ۸۲۴۸۳۸۲

E-mail: Shoja 99@ yahoo.com

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

۲- استادیار گروه بیماری های چشم

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۲/۲۲

روش بررسی

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی در بین ۱۶۰ مورد مبتلا به کاتاراکت، مراجعه کننده به مراکز چشم پزشکی شهید صدوقی و شهید رهنمون طی سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۲ و ۱۶۰ شاهد انتخاب شده انجام پذیرفت. گروه شاهد از مراجعان به همان مراکز که به دلایلی غیر از کاتاراکت مراجعه نموده بودند انتخاب گردیده و تمامی آنها بر حسب سن و جنس با گروه مورد مطابقت داده شدند. کلیه این افراد توسط یک چشم پزشک معاینه شده و پرسشنامه ای شامل متغیرهای سن، جنس، سابقه ابتلا به آسم، سابقه مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و استنشاقی، طول مدت و دوز مصرفی آنها، سابقه ابتلا به دیابت، سابقه استعمال دخانیات، نوع کاتاراکت، و فشار داخل چشم و سایر ریسک فاکتورهای کاتاراکت تکمیل می گردید. طول زمان معرف استروئید استنشاقی و مقدار دوز آن که بر حسب میکروگرم در هر استنشاق مشخص می گردید در پرسشنامه ثبت می گردید و نیز تعداد دفعات مصرفی در روز ذکر می گردید: تشخیص کاتاراکت توسط چشم پزشک مجری طرح انجام می گرفت و معاینه بیماران با اسلیت لامپ انجام می گرفت که نوع کاتاراکت و پیشرفت آن تشخیص داده می شد و کسانی که از کورتن خوراکی و موضعی استفاده می کردند از مطالعه حذف می شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون های آماری مجذور کای، آنالیز واریانس یک طرفه و Odds Ratio انجام پذیرفت و P-Value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار محسوب گردید و نتایج متغیرهای کمی به صورت Mean \pm SD ارائه گردیدند. با توجه به نقش دیابت و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در ایجاد کاتاراکت و به جهت تعیین نقش مجزای کورتیکواستروئیدهای استنشاقی تجزیه و تحلیل آماری در دو مرحله انجام پذیرفت. در مرحله اول کلیه موارد و شاهدها در تجزیه و تحلیل آماری وارد شدند و در مرحله بعد تجزیه و تحلیل آماری بدون حضور بیماران که به دیابت مبتلا بودند و یا سابقه مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک داشتند انجام شد. محدودیت های مطالعه ما عدم مراجعه تعدادی از بیماران

بیماری های سیستمیک مثل دیابت^(۱۲،۱۸،۲۳) عوامل مربوط به نحوه ی زندگی (Lifestyle) مانند استعمال سیگار^(۲۴،۲۹) شاخص های تغذیه مانند کم بودن شاخص توده بدنی (BMI)^(۳۰،۳۱) و عوامل اقتصادی-اجتماعی مانند سطح تحصیلات پایین^(۳۲،۱۰) اشاره نمود. قطره استروئید با ایجاد رسوب Glycosaminoglycan در Trabecular- meshwork باعث گلوکم، کاتاراکت Subcapsular خلفی می شود که نوع سیستمیک استروئید هم همین عوارض را می دهد. امروزه اثر کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در ایجاد کاتاراکت کاملاً اثبات شده است^(۳۳). به ویژه این اثر در ایجاد کاتاراکت نوع ساب کپسولار خلفی در مطالعات متعددی تایید شده است^(۳۴،۳۵). اولین مطالعه که در مورد اثر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر ایجاد کاتاراکت منتشر گردید در سال ۱۹۸۰ توسط Kewley در یک گزارش مورد ارایه شده است^(۳۶). اما مطالعات بعدی در این مورد به ویژه در بیماران مبتلا به آسم چنین ارتباطی را نشان ندادند^(۳۷،۴۱). اغلب این مطالعات در جدا نمودن اثر استفاده قبلی از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در بیماران مورد مطالعه از اثر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی دچار مشکل بوده و اغلب بر روی کودکان انجام گردیده است. در یکی از مطالعات اخیر Smeeth و همکارانش نشان دادند که دوزهای بالا و مدت استفاده طولانی از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با افزایش خطر ابتلا به کاتاراکت همراه است^(۴۲). از آنجایی که استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به ویژه در افراد مبتلا به COPD و آسم و در افراد مسن در چند سال اخیر افزایش چشمگیری یافته است ما در این مطالعه به دنبال نقش کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در ایجاد کاتاراکت در افراد مسن می باشیم. در مطالعات قبلی^(۱۸،۲۱) ارتباط مصرف کورتن خوراکی و موضعی با ایجاد کاتاراکت ثابت شده بود و نیز در مطالعات دیگر به نقش اثر استروئید استنشاقی در ایجاد کاتاراکت پرداخته شده است^(۴۲،۴۵) و این اولین مطالعه در این زمینه در ایران است.

گروه شاهد می باشد ($P=0/005$).

جدول ۲: توزیع فراوانی مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی و استروئید سیستمیک در افراد مورد بررسی

گروه	مورد	شاهد	Pvalue
	(۱۶۰)	(۱۶۰)	
سابقه مصرف	۴/۴	۵	۰/۸۰
کورتیکواستروئید سیستمیک	(۷)	(۸)	
مصرف کورتیکواستروئید	۱۳/۲	۶/۹	۰/۰۴۳
استنشاقی	(۲۲)	(۱۱)	

در بررسی مقایسه ای توزیع فراوانی موارد مصرف استروئید استنشاقی (جدول ۲) در دو گروه مورد بررسی (مورد- شاهد) از ۱۶۰ مورد ۲۲ نفر (۱۳/۸٪) مصرف استروئید استنشاقی داشتند و در میان گروه شاهد از ۱۶۰ نفر ۱۱ فرد (۶/۹٪) مصرف داشتند در مجموع از دو گروه مورد مطالعه ۳۳ نفر مصرف کننده بوده اند. این رابطه توسط آزمون مجذور کای آزمون گردید و با $p=0/042$ ارتباط معنی داری بدست آمد. با محاسبه Odds ratio مشخص می شود کسانی که کورتیکواستروئید مصرف کرده اند ۲/۱۶ برابر از کسانی که کورتیکواستروئید مصرف نکرده اند مبتلا به کاتاراکت شده اند. (با حدود اطمینان ۹۵٪ بین ۱/۰۱-۴/۶۱). بیماران به سه گروه سنی (۶۴-۵۰) سال و (۷۴-۶۵) سال و بیشتر از ۷۵ سال تقسیم شدند که در محدوده سنی (۶۴-۵۰) سال ۱۲ نفر (۱۳/۶٪) و در محدوده سنی (۷۴-۶۵) سال ۱۹ نفر (۱۴/۸٪) و در گروه سنی بیشتر از ۷۵ سال ۲ نفر (۱/۹٪) مصرف کننده کورتیکواستروئید استنشاقی در هر دو گروه مورد بررسی وجود داشت که با توجه به داده ها بیشترین مصرف کننده در محدوده سنی ۶۵-۷۴ سال می باشد.

از ۲۲ مصرف کننده استروئید استنشاقی در میان گروه مورد ۱۳ نفر (۱۴٪) زن و ۹ نفر (۱۳/۴٪) مرد و از ۱۱ مورد مصرف کننده استروئید استنشاقی در میان گروه شاهد ۸ نفر (۸/۶٪) زن و ۳ نفر (۴/۵٪) مرد بودند که ارتباط معنی داری از نظر جنس مشاهده نشد. طول مدت استفاده از استروئید استنشاقی در بین دو گروه، بیشترین مدت مصرف در بین گروه مورد ۲۴ ماه و کمترین مدت ۱۰ ماه با میانگین $4/55 \pm 15/7$ و بیشترین مدت

برای پیشگیری و مصرف توام کورتن استنشاقی و قطره استروئید چشمی بود.

نتایج

در طی مدت ۶ ماه از ۳۲۰ نفر مراجعه کننده به کلینیک چشم بیمارستان های شهید رهنمون و شهید صدوقی معاینه به عمل آمده پرسشنامه تکمیل گردید. از ۱۶۰ بیمار که به کاتاراکت مبتلا بودند ۹۳ نفر (۵۸/۱٪) زن و ۶۷ نفر (۴۱/۹٪) مرد بوده و محدوده سنی آنها ۸۱-۵۱ سال با میانگین $7/24 \pm 69/05$ سال بود. میانگین سنی و توزیع جنس گروه مورد با گروه شاهد تفاوت معنی داری از نظر آماری نداشتند.

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک و بالینی در افراد مورد بررسی

گروه	مورد	شاهد	Pvalue
	(۱۶۰)	(۱۶۰)	
جنس	۵۸/۱ (۹۳)	۵۸/۱ (۹۳)	۱
زن	۴۱/۹ (۶۷)	۴۱/۹ (۶۷)	
سابقه فامیلی بیماری آسم	۱۳/۱ (۲۱)	۶/۹ (۱۱)	۰/۰۶۲
دیابت قندی	۲۸/۸ (۴۶)	۱۵/۶ (۲۵)	۰/۰۰۵
استعمال دخانیات	۱۵ (۲۴)	۱۲/۵ (۲۰)	۰/۵۲
افزایش فشارخون	۱۴ (۶)	۸۶ (۳۷)	۰/۰۰۱
گروه ۵۰-۶۴ سال	۲۷/۵ (۴۴)	۲۷/۵ (۴۴)	۱
گروه ۶۵-۷۴ سال	۴۰ (۶۴)	۴۰ (۶۴)	
گروه ۷۵ سال و بالاتر	۳۲/۵ (۵۲)	۳۲/۵ (۵۲)	

مقادیر به درصد (تعداد) بیان شده است.

در جدول (۱) مقایسه متغیرهای دموگرافیک و بالینی در نمونه مورد بررسی مشاهده می گردد. همانگونه که مشاهده می شود فراوانی دیابت در گروه موارد به صورت معنی داری بیشتر از

به کاتاراکت شده اند. (با حدود اطمینان ۹۵٪ بین ۱۴/۸۲-۱/۵۱). در این حالت مشاهده می شود که ارتباط بین کورتیکواستروئید استنشاقی و کاتاراکت نه تنها کاهش نیافت بلکه با خروج این عوامل مخدوش کننده تقویت نیز گردید. از نظر مدت مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی گروه مورد با میانگین $۴/۶۲ \pm ۱۶/۲۳$ ماه در مقایسه با میانگین $۲/۶۳ \pm ۱۰/۲۵$ ماه در گروه شاهد و $P = ۰/۰۲۸$ تفاوت معنی داری نشان دادند اما ارتباطی بین دوز مصرفی و ابتلا به کاتاراکت دیده نشد.

بحث

بررسی کاتاراکت به عنوان شایعترین بیماری کاهش دهنده دید^(۱،۳) و شایعترین عمل جراحی چشم در دنیا از اهمیت ویژه ای برخوردار است به ویژه که این بیماری غیرقابل برگشت بوده و تنها راه حل آن عمل جراحی می باشد. به علاوه این بیماری، بیماری افراد مسن بوده و بنابراین مقرون به صرفه ترین اقدام در جهت حل این مشکل عمده بهداشتی شناسایی عوامل خطر ابتلا و تلاش در جهت تحت کنترل درآوردن آنها و به تأخیر انداختن تشکیل آن می باشد.

این مطالعه مورد-شاهدی وجود ارتباطی بین مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی و ابتلا به کاتاراکت به ویژه نوع ساب کپسولار خلفی را نشان داد. این موضوع با نتایج مطالعات قبلی در مورد اثر مصرف کورتیکواستروئید سیستمیک و ابتلا به کاتاراکت نوع ساب کپسولار خلفی همخوانی دارد^(۳۳،۳۵،۴۲).

در مطالعات اخیر در مورد وجود اثرات سیستمیک در زمان مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی اتفاق نظر وجود دارد^(۲۳،۴۰)

و مطالعه ما نیز تا حدودی این را تایید می کند. این اثرات سیستمیک شامل خونریزی های زیر پوستی (Bruising)^(۴۳،۴۵)،

سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^(۴۶،۴۷)، کاهش دانسیته استخوانی^(۴۸،۴۹) و شکستگی ناحیه هیپ^(۵۰) می باشد.

یافته ما در مورد وجود ارتباطی بین مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی و ابتلا به کاتاراکت نوع ساب کپسولار خلفی با این دانسته ما در مورد حساستر بودن ناحیه خلفی لنز به تحریکات متابولیک همانند دیابت و کورتیکواستروئیدهای خوراکی تایید

مصرف در بین گروه شاهد ۲۴ ماه و کمترین مدت ۲ ماه با میانگین $۶/۰۷ \pm ۱۲/۰۹$ می باشد. بنابراین با توجه به داده ها از نظر مدت مصرف رابطه معنی داری بدست نیامد از نظر دوز مصرفی نیز رابطه معنی داری یافت نشد به طوری که گروه مورد، با میانگین $۲۲۳/۱۱ \pm ۶۸۶/۷۶$ میکروگرم دوز مصرفی در مقایسه با میانگین $۱۷۳/۰۹ \pm ۶۰۲/۷۲$ میکروگرم دوز مصرفی در گروه شاهد تفاوت مهمی نشان ندادند.

در بررسی نوع کاتاراکت در گروه مورد نتایج بدست آمده به شرح زیر می باشد کاتاراکت نوکلئار ۱۱۳ (۷۰/۶٪)، ساب کپسولار قدامی صفر (۰٪) و ساب کپسولار خلفی ۴۷ (۲۹/۴٪). بنابراین بیشترین نوع کاتاراکت مربوط به نوکلئار می باشد و هیچ موردی از کاتاراکت ساب کپسولار قدامی ثبت نگردید همچنین در گروه مبتلا به کاتاراکت ساب کپسولار خلفی ۱۴ مورد (۲۸/۹٪) مصرف کننده استروئید استنشاقی بوده اند در حالی که در گروه مبتلا به کاتاراکت نوکلئار ۷ مورد (۷/۱٪) مصرف کننده استروئید استنشاقی بوده اند ($p=۰/۰۰۰۱$).

جدول ۳: توزیع فراوانی مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی در افراد مورد بررسی پس از حذف موارد مبتلا به دیابت و موارد مصرف کننده استروئید سیستمیک

گروه	مورد	شاهد	جمع
مصرف مثبت	۱۳٪	۳/۱٪	۷/۵٪
کورتیکواستروئید استنشاقی منفی	۱۴ (۱۶٪)	۴ (۴٪)	۱۸ (۲۲۱٪)
جمع	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪
	۱۰۸ (۱۰۸٪)	۱۳۱ (۱۳۱٪)	۲۳۹ (۲۳۹٪)

مقادیر به درصد (تعداد) بیان شده است. $P\text{-Value}=0.004$

($P=۰/۰۰۰۱$) با حذف موارد مبتلا به دیابت و موارد مصرف کننده استروئید سیستمیک نتایج جدول (۳) حاصل گردید. با استفاده از Odds ratio مشخص می شود با حذف موارد مبتلا به دیابت و موارد مصرف کننده استروئید سیستمیک کسانی که کورتیکواستروئید استنشاقی مصرف کرده اند ۴/۷۳ برابر از کسانی که کورتیکواستروئید استنشاقی مصرف نکرده اند مبتلا

می شود (۳۴،۵۱).

توسط Jick و همکارانش بر روی ۱۱۹۴ مورد انجام شده بود و در سال ۲۰۰۱ در مجله معتبر اپیدمیولوژی منتشر گردید همانند مطالعات بالینی مشابه قبلی که توسط Cumming و همکاران (در سال ۱۹۹۷)، Garbe و همکاران (۱۹۹۸) منتشر گردیده بودند این افزایش خطر را تأیید نموده است (۵۳،۵۴).

مطالعه ما نیز نتیجه ای مشابه بررسی های فوق داشت. ولیکن جهت تأیید آن به مطالعات دیگر از جمله مطالعات تجربی و در گروه های یکسان از نظر عوامل خطر دیگر کاتاراکت نیاز می باشد. در مطالعه Behbehani و همکاران (۵۵) که یک مطالعه Cohort بود و در کودکان کم تر از ۱۲ سال انجام گرفت. ارتباط استنشاق کورتن و کاتاراکت ساب کپسولر ثابت گردید، در مطالعه Banou (۵۶) که در بیماران مبتلا به آسم انجام گرفت ۶٪ بیماران مصرف کننده استروئید استنشاقی به نوعی، کاتاراکت پیدا نمودند که از نظر درصد با مطالعه ما مغایرت داشت. در مطالعه Mansfield (۵۷) اثر مصرف کورتن به روش سیستمیک و استنشاقی منجر به کدورت کپسول خلفی در لنزهای گونه Rat ها گردید.

نتیجه گیری: در کل می توان نتیجه گرفت بین مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی در افراد مسن و وجود کاتاراکت رابطه ای وجود دارد و دوزهای بالاتر و مصرف طولانی تر این داروها با افزایش ریسک ابتلا به کاتاراکت همراه می باشد. ولیکن جهت تأیید آن به مطالعات دیگر از جمله مطالعات تجربی و در گروه های یکسان از نظر عوامل خطر دیگر کاتاراکت نیاز می باشد.

بیماران مورد بررسی در این مطالعه را موارد تشخیص داده شده بالینی تشکیل می داد و امکان دارد تعدادی از افراد مبتلا در مراحل اولیه بوده و در گروه شاهد قرار گرفته باشند ولی بعید به نظر می رسد این گروه اندک در تجزیه و تحلیل آماری و تعمیم نتایج تأثیر چندانی داشته باشند. از آنجایی که اکثر مطالعات دیگر مشکلاتی همچون تداخل اثر کورتیکواستروئید سیستمیک و کورتیکواستروئید استنشاقی و یا تعداد نمونه فراوان در گروه سنی جوان را داشتند (۳۷،۴۱) نمی توان بر نتایج حاصل از آنها تکیه کرد هرچند که اکثریت آنها بر عدم وجود رابطه ای بین کورتیکواستروئید استنشاقی و ابتلا به کاتاراکت تأکید می کردند. با این حال در مطالعه حاضر این مسائل به حداقل رسیده و با اطمینان بالایی می توان ارتباط یافت شده را درست دانست.

از نظر مقایسه این مطالعه با مطالعات دیگر می توان به مطالعه انجام شده توسط Smeeth و همکاران اشاره نمود (۴۲). توزیع سنی و جنس در دو گروه مورد و شاهد در دو مطالعه نسبتاً یکسان بوده و فراوانی مصرف استروئید استنشاقی در دو گروه مورد و شاهد نیز مشابه بود. و نتایج هر دو مطالعه با یکدیگر مشابهت دارد.

در مطالعه ما در مورد دوز مصرفی کورتیکواستروئید استنشاقی رابطه ای یافت نگردید. اما در مطالعه دیگری که با استفاده از بانک اطلاعات پژوهش های عمومی آمریکا انجام پذیرفت نیز افزایش خطر ابتلا به کاتاراکت متعاقب استفاده از کورتیکواستروئید استنشاقی ارزیابی گردید (۵۲). این مطالعه که

References

1. Taylor HR. *Epidemiology of age-related cataract.* Eye 1999;13:445-8.
2. World Health Organization Office of Information. Blindness and visual disability: Part 2: Major Causes worldwide. WHO Fact sheet 143. Geneva:WHO, 1997.
3. Dolin P. Epidemiology of cataract. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale R, eds. *The epidemiology of eye disease.* London: Chapman and Hall, 1998:103-18.
4. West SK, Valmadrid CT. *Epidemiology of risk factors for age-related cataract.* Surv

- Ophthalmol 1995;39:323-34.
5. Hiller R, Sperduto RD, Ederer F. *Epidemiologic associations with nuclear, cortical, and posterior subcapsular cataracts*. Am J Epidemiol 1986;124:916-25.
 6. Miglior S, Marighi PE, Musicco M, Kerstijens HA, Arends LR, Anderson CG. *Risk factors for cortical, nuclear, posterior subcapsular and mixed cataract: a case-control study*. Ophthalmic Epidemiol 1994;1:93-105.
 7. Hirvela H, Luukinen H, Laatikainen L. *Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study*. Ophthalmology 1995;102:108-17.
 8. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL. *The epidemiology of cataract in Australia*. Am J Ophthalmol 1999;128:446-65.
 9. Delcourt C, Cristol J-P, Tessier F. *Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study*. Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Am J Epidemiol 2000;151:497-504.
 10. Leske MC, Chylack LT, Wu SY. *The Lens Opacities Case-Control Study. Risk factors for cataract*. Arch Ophthalmol 1991;109:244-51.
 11. Leske MC, Wu SY, Connell AM. *Lens opacities, demographic factors and nutritional supplements in the Barbados Eye Study*. Int J Epidemiol 1997; 26:1314-22.
 12. Leske MC, Wu SY, Hennis A. *Diabetes, hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study*. Ophthalmology 1999;106:35- 41.
 13. Bochow TW, West SK, Azar A, Mitchell P, Leeder SR, Suissa S, et al. *Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts*. Arch Ophthalmol 1989;107:369-72.
 14. Collman GW, Shore DL, Shy CM. *Sunlight and other risk factors for cataracts: an epidemiologic study*. Am J Public Health 1988;78:1459-62.
 15. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS. *Effect of ultraviolet radiation on cataract formation*. N Engl J Med 1988;319:1429-33.
 16. Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R. *Ultraviolet light exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study*. Am J Public Health 1992;82:1658-62.
 17. Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A. *Light exposure and the risk of cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study*. Arch Ophthalmol 2000;118:385-92.
 18. Klein BE, Klein R, Moss SE. *Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus*. Ophthalmology 1985;92:1191-6.
 19. Harding JJ, Harding RS, Egerton M. *Risk factors for cataract in Oxfordshire: diabetes, peripheral neuropathy, myopia, glaucoma and diarrhoea*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1989; 67: 510-17.
 20. Harding JJ, Egerton M, van Heyningen R. *Diabetes, glaucoma, sex, and cataract: analysis of combined data from two case control studies*. Br J Ophthalmol 1993; 77: 2-6.
 21. Klein BE, Klein R, Wang Q. *Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmic Epidemiol. 1995; 2:49-55.
 22. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG. *Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmic Epidemiol 2000;7:103-14.
 23. Klein BE, Klein R, Lee KE. *Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study*. Am J Ophthalmol 1998;126:782-90.

24. Christen WG, Manson JE, Seddon JMT Wong CA, Walsh LJ, Smith CJT et al. *A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men*. *AMA* 1992;268:989-93.
25. Klein BE, Klein R, Linton KL. *Cigarette smoking and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study*. *Am J Prev Med* 1993; 9:27-30.
26. Cumming RG, Mitchell P. *Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountains Eye Study*. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1296-303.
27. Klein BE, Klein RE, Lee KE. *Incident cataract after a five-year interval and lifestyle factors: the Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:247-55.
28. West S, Munoz B, Emmett EA. *Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts*. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1166-9.
29. West S, Munoz B, Schein OD. *Cigarette smoking and risk for progression of nuclear opacities*. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1377-80.
30. Glynn RJ, Christen WG, Manson JE. *Body mass index. An independent predictor of cataract*. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1131-7.
31. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD. *A longitudinal study of body mass index and lens opacities. The Framingham Studies*. *Ophthalmology* 1998; 105:1244-50.
32. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Smith A, Mantgani A, Glynn RJ, et al. *The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision. The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology* 1994; 101: 1969 - 79.
33. Urban RC Jr, Cotlier E. *Corticosteroid-induced cataracts*. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
34. Hodge WG, Whitcher JP, Satariano W. *Risk factors of age-related cataracts*. *Epidemiol Rev* 1995; 17:336-346.
35. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunium JJ. *Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis*. *JAMA* 1960;174:166-171.
36. Simons FER, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. *Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids*. *Lancet* 1993;342:776-778.
37. Abuekteish F, Kirkpatrick JNP, Russel G. *Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy*. *Thorax* 1995;50:674-676.
38. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. *Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children*. *Pediatrics* 1993;92:64-77.
39. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. *Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-579.
40. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. *Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:518-529.
41. Allen MB, Ray SG, Leitch AG, Dhillon B, Cullen B. *Steroid aerosols and cataract formation*. *BMJ* 1989;299:432-433.
42. Smeeth L, Boullis M, Hubbard R, Fletcher AE. *A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids*. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1247-1251.
43. Geddes DM. *Inhaled corticosteroids: benefits and risks*. *Thorax* 1992;47:404-7.
44. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA. *Long*

- term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking.* N Engl J Med 1999;340:1948-53.
45. Burge PS, Calverley PM, Jones PW. *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial.* BMJ 2000;320:1297-303.
46. Boorsma M, Andersson N, Larsson P. *Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide.* Eur Respir J 1996;9:1427-32.
47. Donnelly R, Williams KM, Baker AB. *Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol. A dose-response study.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1746-51.
48. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ. *Inhaled corticosteroid use and bonemineral density in patients with asthma.* Lancet 2000;355:1399-403.
49. The Lung Health Study Research Group. *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2000; 343: 1902-9.
50. Hubbard R, Smith C, Smeeth L. *Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study.* Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1563-6.
51. Urban RC Jr, Cotlier E. *Corticosteroid induced cataracts.* Surv Ophthalmol 1986;31:102-110.
52. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. *The risk of cataract among users of inhaled steroids.* Epidemiology 2001;12:229-34.
53. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. *Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts.* N Engl J Med 1997;337:8-14.
54. Garbe E, Suissa S, Leloir J. *Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients.* JAMA 1998;280:539-43.
55. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, Eslah EA, Al-Jazzaf AM. *Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy.* P *Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2005 Jan- Feb; 42(1): 23-7.
56. Banov CH. *The national Allergy, Asthma and Urticaria centers of Charleston. The role of budesonide in adults and children with mild- to - moderate persistent asthma.* J Asthma. 2004 Feb; 41(1): 5-17.
57. Mansfield KJ, Cerra A, Chamberlain CG. *Effects of dexamethasone on posterior capsule opacification- like changes in a rat lens explant model.* Mol Vis. 2004 Oct 6; 10: 728-37.