



Influence of chronic inflammatory lung diseases and their treatment with glucocorticoids on eye diseases

Jurgita Kupčinskaitė¹, Vita Marčiulionytė¹, Tadas Meškauskas¹

¹Lithuanian University of Health Science, Academy of Medicine, Faculty of Medicine

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are among the most common chronic inflammatory lung diseases. COPD is one of the most common causes of death in the world, causing systemic damage and complications that damage the entire body, including the eyes. Hypoxia, hypercapnia, and acidosis caused by systemic inflammation of COPD affect peripheral nerves as well as optic nerve. However, there is also an increasing number of studies investigating the impact of these lung diseases and their treatment with glucocorticoids (GCC) on eye diseases. Although the effects of oral glucocorticoids on the eye have been extensively studied and their adverse effects on ocular structures have been identified, there are increasing amount of data on the dose and duration dependent adverse effects of inhaled GCC on the eye leading to faster glaucoma and cataract development. However, both the impact of COPD systemic damage on ocular structures and the association of asthma and COPD treatment with inhaled glucocorticoids with the development of ocular diseases require further investigation. In addition, the observation of similarities in pathogenesis between asthma and dry eye disease revealed a significant correlation between several studies, but the studies do not provide only the nature of observation and specific evidence.

Keywords: COPD, asthma, eye diseases, cataract, glaucoma, glucocorticosteroids.

Lėtinių uždegiminių plaučių ligų ir jų gydymo gliukokortikoidais įtaka akių ligoms

Jurgita Kupčinskaitė¹, Vita Marčiulionytė¹, Tadas Meškauskas¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma yra vienos dažniausių lėtinių uždegiminių plaučių ligų. LOPL yra viena iš dažniausių mirties priežasčių pasaulyje, sukeliančių sisteminius pažeidimus bei komplikacijas, žalojančius visą organizmą, tame tarpe ir akis. LOPL sisteminio uždegimo metu sukelta hipoksija, hiperkapnija bei acidozė pažeidžia periferinius nervus bei regos nervą. Tačiau atsiranda ir vis daugiau studijų, tyrinėjantių šių plaučių ligų ir jų gydymo gliukokortikoidais (GKK) įtaką akių ligoms. Nors geriamųjų gliukokortikoidų įtaka akims yra plačiau ištyrinėta ir nustatytas jų neigiamas poveikis akies struktūroms, atsiranda vis daugiau duomenų už neigiamą inhaliuojamų GKK poveikį akims, priklausantį nuo vaisto vartojimo dozės ir trukmės, lemiantį greitesnę glaukomos ir kataraktos išsivystymą. Visgi tiek LOPL sisteminio pažeidimo įtaka akių struktūroms, tiek astmos ir LOPL gydymo inhaliuojamais gliukokortikoidais sąsaja su akių ligų atsiradimu reikalauja detalesnio ištyrimo. Be to, pastebėjus patogenezės panašumus tarp astmos ir sausų akių ligos, keletose tyrimų nustatyta abipusė reikšminga sąsaja, tačiau tyrimai tik stebėjimo pobūdžio ir konkrečių įrodymų nepateikia.

Raktiniai žodžiai: LOPL, astma, akių ligos, katarakta, glaukoma, gliukokortikoidai.

Įvadas

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma yra vienos dažniausių lėtinių uždegiminių plaučių ligų. Dėl savo patogenezės mechanizmų ir šių ligų gydyme naudojamų gliukokortikoidų (GKK) jos yra dažnai siejamos su akių ligomis. Nors yra įrodytas geriamųjų kortikosteroidų neigiamas poveikis akies struktūroms, atsiranda vis daugiau teorijų, grindžiančių inhaliuojamųjų GKK neigiamą poveikį akiai.

Lėtinė Obstrukcinė Plaučių liga

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių visame pasaulyje. LOPL yra išvengiama ir gydoma liga, dėl kurios išsivysto dalinai grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija. Ligai progresuojant, vystosi plaučių parenchimos destrukcija dėl emfizeminių pakitimų ir didėja kvėpavimo takų

pasipriešinimas dėl lėtinio uždegimo, bronchų spazmo ir suaktyvėjusios gleivių gamybos [1,2]. Lėtiniai kvėpavimo simptomai pacientams gali pasireikšti dar prieš rimtus struktūrinius pakitimus dėl ūmių kvėpavimo ligų. Šie simptomai taip pat gali pasireikšti ir esant normaliems spirometrijos duomenims, o didžioji dalis rūkančiųjų pacientų, kurie nepajaučia šios ligos simptomų, jau gali turėti tokių struktūrinių pakitimų plaučiuose kaip: emfizema ir kvėpavimo takų sienelių sustorėjimas [2,3].

Cigarečių rūkymas yra geriausiai ištyrinėtas ir bene svarbiausias rizikos faktorius LOPL išsivystyme ir paūmėjime. Tačiau įvairūs atlikti tyrimai rodo, jog šia liga gali susirgti ir nerūkiantys žmonės. Tokiems pacientams LOPL sukels švelnesnius

simptomus ir lėtesnę ligos eigą [4]. Žmonės, kurie darbe susiduria su kenksmingomis dujomis, cheminėmis medžiagomis, dirba su medžiu, anglimis prastai ventiliuojamose patalpose turi padidintą riziką LOPL [5,6]. Pacientai, sergantys astma taip pat turi padidėjusią riziką susirgti LOPL dėl kvėpavimo apribojimo [7]. Nepaūmėjusi LOPL paprastai gydoma įkvepiamaisiais $\beta 2$ agonistais, muskarino receptorių blokatoriais bei gliukokortikoidais [8].

LOPL Pažeidimo mechanizmai ir poveikis akių struktūroms

Lėtinė obstrukcinė liga gali sukelti įvairias ekstrapulmonines ligas ir komplikacijas. Tai gali salygoti šiai ligai būdingi mechanizmai: plaučių ir sisteminis uždegimas, oksidacinis stresas, hiperkapninė acidozė, kortikosteroidų vartojimas, hipoksija, policitemija ir kiti [9]. Šie procesai sudaro sąlygas išsivystyti kardiovaskulinėms ligoms, diabetui, psichologinėms problemoms, osteoporozei ir optinio nervo bei tinklainės pažaidoms [9,10]. Ryšį tarp LOPL ir oftalmologinių problemų galima atrasti LOPL sukeltamų mechanizmų poveikyje į akies struktūras. Hipoksija minima kaip pagrindinė periferinės neuropatijos ir demielinizacijos priežastis, sergant LOPL. Atliktuose tyrimuose tai buvo įrodyta naudojant elektroфизиologinius metodus. Tačiau galvos nervų neuropatijos, sukeltos LOPL yra mažai ištirtos [11].

Atliktuose tyrimuose, naudojant vizualiai sukeltus potencialus (VSP) buvo nustatyta, jog didžiajai daliai pacientų, sergančių LOPL, buvo rasti optinio nervo latencijos ir amplitudės pakitimai. Šių tyrimų metu buvo įrodyta, jog sergant LOPL optinis nervas gali būti pažeistas kartu su periferiniais nervais dėl hiperkapnijos, hipoksijos ir acidozės [11,12]. Mustafa ir bendraautorijų atliktas tyrimas atskleidė, jog LOPL metu vykstančio sisteminio pažeidimo metu plonėja tinklainės nervų pluošto sluoksnis bei mažėja gangliono ląstelių vidinio pleksiforminio sluoksnio

storis. Būtent šie požymiai gali atspindėti pakitimus, vykstančius besivystant glaukomi [13]. To paties tyrimo metu reikšmingų gyslainės pokyčių nenusatyta [13]. Kitame tyrime, kuris buvo atliktas Turkijoje, pastebėta, kad galimai dėl LOPL sukeltos hipoksijos, tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis buvo suplonėjęs. Taip pat šio tyrimo metu nustatyta, jog LOPL kartu su arterine hipertenzija sukelia tinklainės venų diametro reikšmingą padidėjimą [14]. Šiuos pakitimus gali lemti ir vazokonstriktinių medžiagų produkcija dėl endotelinės disfunkcijos, sutrikusios akių kraujotakos ir tinklainės autoreguliacijos. Gyslainė, priešingai nei tinklainė nėra pažeidžiama LOPL metu ir yra apsaugota nuo hipoksijos bei sėkmingai palaiko tinklainės veiklą dėl savo autonominės reaguliacijos [15]. Taigi, lėtinė obstrukcinė plaučių liga išties turi poveikį akies tinklainei ir optiniam nervui, tačiau šios sąveikos yra mažai ištirtos.

LOPL gydymui vartojamų GKK įtaka

LOPL gydymui dažnai vartojami GKK įvairiomis formomis. Nepaisant žinomos kortikosteroidų naudos juos vartojant pagal indikacijas, geriamųjų steroidų poveikis yra siejamas su padidėjusiu akispūdžiu, atviro kampo glaukoma bei katarakta [16]. Steroidų vartojimas yra laikoma ketvirta dažniausia antrinės kataraktos priežastimi. GKK siejami su padidėjusiu lęšiuko drumstumu, dėl to greitėja kataraktos išsivystymas. Lyginant kataraktos subtipus tarpusavyje, užpakalinė pokapsulinė katarakta turi stipriausią ryšį su ilgalaikiu inhaliuojamų GKK naudojimu [17]. Be to, vis didėjantis, su įvairiomis būklėmis susijęs kortikosteroidų vartojimas, siejamas su steroidų sukelta glaukoma. Steroidų sukelta glaukoma yra antrinės atviro kampo glaukomos forma, pasireiškianti kaip šalutinis kortikosteroidų terapijos poveikis. Ji dažniausiai siejama su pakitusia trabekulių ekstraląsteline struktūra, sąlygojančia sumažėjusį akies skysčio nutekėjimą dažniausiai dėl paviršinių steroidų

vartojimo, tačiau gali išsivystyti ir dėl intraveninio, inhaliuojamojo ar steroidų vartojimo per burną. Nustatyta, jog perteklinis išorinių kortikosteroidų vartojimas didina akispūdį ir vėliau sukelia neuropatiją. Glaukoma, apibrėžta kaip 20 mmHg ar didesnis akispūdis, buvo stebėta tiek suaugusiems, tiek vaikams, kuriems buvo taikyta sisteminė kortikosteroidų terapija. Akispūdis koreliavo su vidutine kasdiene steroidų vartojimo doze, kuomet akispūdis mažėjo atitinkamai prednizolono ar jo ekvivalentų doze sumažinant 10 mg [18]. Tačiau iki šiol nėra atlikta pakankamai daug tyrimų, siejančių inhaliuojamų gliukokortikoidų vartojimą su glaukomos ir kataraktos atsiradimu [19].

Tirupati ir bendraautorių atliktame tyrime nustatytas nuo dozės priklausomas ryšys tarp inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimo ir glaukomos bei kataraktos išsivystymo. Šiame tyrime buvo tirti 357 pacientai, sergantys LOPL. Mažas dozės (1 – 250 µg/d flutikazono propionato ar jo ekvivalentų) inhaliuojamų GKK vartojančių žmonių tarpe katarakta sergančių nenustatyta, net jei pacientai šiuos medikamentus vartojo 1 metus ar ilgiau. Katarakta pasireiškė rečiau (3,44%) pacientams, kurie šiuos vaistus didelėmis dozėmis inhaliuojamąja forma vartojo nuo 4 iki 6 mėnesių, o dažniau (39,65%) pacientams, tuos pačius vaistus didelėmis dozėmis vartojusiems daugiau nei 1 metus. Tiriant nuo inhaliuojamųjų GKK priklausomą glaukomos atsiradimą nustatyta, jog ši liga dažniausiai pasireiškė asmenims, turėjusiems ilgesnių nei 1 metų GKK terapiją didelėmis dozėmis [19]. Taigi šio tyrimo metu nustatyta, jog steroidai, vartojami įvairiomis formomis gali sukelti akių komplikacijas, priklausomai nuo vartojimo būdo, dažnumo ir trukmės.

Mitchell ir bendraautorių atliktame tyrime [20] nustatyta padidėjusi didesnio akispūdžio arba glaukomos rizika pacientams, su šeimine glaukomos anamneze, kurie yra 49 metų ar vyresni ir vartojantys

inhaliuojamus GKK. Šiems tiriamiesiems glaukoma pasireiškė 2,5 karto dažniau nei pacientams, nevartojusiems inhaliuojamų GKK. Buvo tirtas ir nuo dozės priklausomas ryšys, tačiau apskaičiavimų tikslumas nebuvo pakankamai patikimas.

Weatherall ir bendraautorių [21] atliktame tyrime, pacientams, vartojusiems inhaliuojamus GKK kataraktos išsivystymo tikimybė buvo 25% didesnė su kiekvienu beklometazono dipropionato 1000µg dienos dozės padidėjimu, lyginant su pacientais, nevartojusiais inhaliuojamų GKK.

Kita kohortinė studija, tyrinėjusi senyvus pacientus, vartojančius vaistus kvėpavimo takų ligoms gydyti nenustatė jokio reikšmingo ryšio tarp inhaliuojamųjų GKK vartojimo ir padidėjusio akispūdžio ar glaukomos [22].

Astma ir akių ligos

Astma yra lėtinė uždegiminė liga, kuri sergantį žmogų dažnai lydi visą gyvenimą įvairaus lygio sunkumu. Šia liga serga įvairaus amžiaus žmonės, tačiau dažniausiai tai būna vaikai. Nauja informacija rodo, jog daugiausiai atvejų nustatoma vaikams iki 5-erių metų. Šioje amžiaus grupėje astma nustatoma 23/1000 vaikų per metus. Šie skaičiai krenta iki 4,4/1000 paaugliams. Per paskutinius porą dešimtmečių, astmos sergamumas augo ir tapo svarbia sveikatos problema visame pasaulyje [23,24].

Astma yra sudėtinė lėtinė liga, kuri pasireiškia ir paūmėjimo tarpais, kurių metu pacientas patiria dusulį ir bronchospazmą dėl uždegimo, obstrukcijos ir bronchų hiperreaktyvumo. Šie simptomai gydomi bronchodilatatoriais, įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais. Ilgalaikis gydymas yra itin svarbus, kad pavyktų sustabdyti plaučių funkcijos sutrikimus ir ūmius astmos epizodus, kurie gali kelti grėsmę paciento gyvybei. Astma sergantiems pacientams būdinga atopinė sensibilizacija ir gretutinės

ligos. Šie žmonės dažnai turi ne vieną alergiją, kuri gali išsaukti ūmius astmos simptomus. Didžioji dalis astmatikų (>60%) taip pat serga alerginiu rinitu, o apie dešimtadalis lėtiniu sinusitu. Tačiau sergant astma būdingos įvairios gretutinės ligos: gastroezofaginis refluksas, miego apnėja, širdies ir psichiatrinės ligos. Šie komorbidai ypač dažni senesniems žmonėms [23-25]. Yra atliktų tyrimų, kurie teigia, jog astma gali būti tam tikrų akių ligų rizikos faktoriumi.

Dėl patogenezės panašumų pradėta ieškoti sąsajų tarp astmos ir sausų akių ligos išsivystymo. Įrodyta, jog uždegimas yra pagrindinė pastarosios ligos išsivystymo mechanizmo dalis [26]. Sausų akių liga – tai daugiafaktorinė patologija, kuri sukelia diskomforto pojūtį, regos sutrikimus ir ašarų plėvelės nestabilumą su galimu akių paviršiaus pažeidimu. Papildomai gali padidėti ašarų plėvelės osmolališkumas ir atsirasti akies paviršiaus uždegimas [27]. Dėl sukeliama kasdienio gyvenimo sunkumų itin svarbu nustatyti galimus šios ligos rizikos veiksnius, gretutinių ligų poveikį.

Yung-Chieh Huang ir bendraautoriai Taivane retrospektyviai nustatė žmones sergančius astma iš milijono atsitiktinai atrinktų pacientų, taip pat buvo atrinkta ir kontrolinė grupė, kurios nariai nesirgo astma [28]. Stebėjimas tęsėsi tarp 1998 m. ir 2010 m.

Lėtinės uždegiminės plaučių ligos, tokios kaip LOPL ir astma atlieka svarbų vaidmenį akių ligų atsiradime. Šių plaučių ligų sąlygota hiperkapnija, hipoksija ir acidozė lemia periferinių nervų bei regos nervo pažeidimus. Be to, nustatyta, jog sergant LOPL vykstančio sisteminio uždegimo metu, veikiama hipoksijos yra pažeidžiama ir tinklainė. Tačiau įtakos akių ligų atsiradimui turi ne tik sisteminis šių plaučių ligų poveikis, bet ir jų gydymas. Nors yra įrodytas neigiamas geriamųjų GKK poveikis akiai, atsiranda vis daugiau tyrimų, teigiančių inhaliuojamų GKK žalą akims. Dauguma studijų grindžia teoriją, jog

Šio laikotarpio metu astmos grupėje 6,35 % pacientų buvo diagnozuota sausų akių liga. Tuo tarpu nesergančiųjų žmonių grupėje tokia diagnozė buvo nustatyta tik 4,92 % pacientų ($p < 0,0001$). Panaši sąsaja rasta ir Tsung-Jen Wang ir kt. tyrime, kur apskaičiuota, jog žmonės, sergantys sausų akių sindromu turi didesnę tikimybę sirgti kitomis lėtinėmis ligomis, tarp jų ir astma [29]. Minkyong ir bendraautorių atliktame tyrime, nustatyta, jog sergantieji alerginiu rinitu, būkle, kuri susijusi ir su astmos išsivystymu, dažniau sirgo ir sausų akių liga [30]. Šie rezultatai, nors ir yra daug žadantys, vis dėlto reikalauja konkretesnių įrodymų.

Astmos simptomų paūmėjimo prevencijai reguliariai vartojami įkvepiamieji gliukokortikoidai, dėl to, kaip ir LOPL atveju, didėja rizika susirgti akių ligomis. Jick ir kiti atliko retrospektyvų kohortinį tyrimą, kurio tikslas nustatyti riziką susirgti katarakta tarp žmonių vartojančių ir nevartojančių inhaliuojamuosius gliukokortikoidus astmos kontrolei [31]. Rezultatuose matyti, jog šių medikamentų vartotojai turi nežymiai didesnę riziką pacientams, vyresniems nei 40 metų. Nustatyta, jog didėjant vartojamai dozei didėja ir susirgimo rizika [32,33].

Išvada

Inhaliuojamų GKK poveikis akiai priklauso nuo dozės ir vartojimo trukmės – kuo dozė didesnė ir vaistai ilgiau vartojami – tuo rizika susirgti tokiomis akių ligomis kaip katarakta ir glaukoma, didesnė. Visgi tiek LOPL sisteminio pažeidimo įtaka akių struktūroms, tiek astmos ir LOPL gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais sąsaja su akių ligų atsiradimu reikalauja detalesnio ištyrimo. Be to, pastebėjus patogenezės panašumus tarp astmos ir sausų akių ligos, keletyje tyrimų nustatyta abipusė reikšminga sąsaja, tačiau tyrimai tik stebėjimo pobūdžio ir konkrečių įrodymų nepateikia.

Literatūra

1. Anthonisen N. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. pp. 619–626.
2. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811–1821.
3. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539–1549.
4. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 543–550.
5. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 557–565.
6. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, et al. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542–546.
7. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña J, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano J et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2012;48(7):247-257.
9. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):101–130.
10. Demir HD, İnönü H, Kurt S, Doruk S, Aydın E, Etikan I. Evaluation of visual field parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):e349–e354.
11. Ozge C, Ozge A, Yilimah A, Yalcinkaya D, Calikoglu M. Cranial optic nerve involvements in patients with severe COPD. *Respirology*. 2005;10(5):666-672.
12. Mirnour R, Mikaeili H, Yazdchi M, Sadeghi Hokmabadi E, Solahaye Kahnemouii S. Correlation between optic nerve involvement and chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Ophthalmology*. 2015;:271.
13. Gok M, Ozer M, Ozen S, Botan Yildirim B. The evaluation of retinal and choroidal structural changes by optical coherence tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current Eye Research*. 2017;43(1):116-121.
14. Ugurlu E, Pekel G, Altinisik G, Bozkurt K, Can I, Evyapan F. New aspect for systemic effects of COPD: eye findings. *The Clinical Respiratory Journal*. 2016;12(1):247-252.
15. Gok M, Ozer M, Ozen S, Botan Yildirim B. The evaluation of retinal and choroidal structural changes by optical coherence tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current Eye Research*. 2017;43(1):116-121.
16. Davis K, Watkins S, Sampson T, Davis K. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011;:467
17. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. 2009;116(4):652–657.

18. Carr W, Szeffler S. Inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;117(6):589-594.
19. Nath T. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017;
20. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2301–2306.
21. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009;14(7): 983–990.
22. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(2):65–70;
23. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Update 2014 and Online Appendix. Accessed 4 May 2020.
24. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):4–12
25. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global initiative for asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy*. 2004;59:469–78
26. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens*. 2014;40(4):248–56.
27. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276–83.
28. Huang YC, Chan WC, Wang J Der, Fu LS, Tsan YT. Association between dry eye disease and asthma: A nationwide population-based study. *PeerJ*. 2018;2018(12):1–9.
29. Wang TJ, Wang IJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: A nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(7):663–8.
30. Kim M, Oh JH, Park CY, Lee SW. Dry eye disease and allergic conditions: A Korean nationwide population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):397–401.
31. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology*. 2001;12(2):229–34.
32. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1168–74.
33. Smeeth L, Boullis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1247–51.