



YARD. DOÇ. DR. REFİK OLTULU

*Dr. Oltulu 1977 yılında Aksaray'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimi Aksaray'da tamamladı. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2008 yılında aynı üniversitede ihtisasını tamamladı. 2008-2012 yılları arasında Kahramanmaraş Devlet hastanesinde çalıştı. 2013 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp fakültesi'nde Öğretim Üyesi olarak çalışmaya başlayan Dr. Oltulu halen aynı fakülte-
de çalışmakta olup evli ve 3 çocuk babasıdır.*

ÖZ

Katarakt dünyada körlüğün en önemli nedenidir. Yüzde 90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 25 milyondan fazla kişi katarakt nedeni ile görememektedir. Katarakt diabetin en erken komplikasyonlarından bir tanesi olup diabetik bireylerde diabeti olmayanlara göre gelişiminin 2-5 kat daha fazla olduğu hatta bu oranın 40 yaş altında 15-25 kata kadar çıkabildiği gösterilmiştir.

Diabetik katarakt gelişiminde birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bu yazıda daha çok aktive edilmiş polyol yolu, lens proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu ve oksidatif stresten oluşan 3 farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik katarakt, lens; polyol yolu. nonenzimatik glikozilasyon, oksidatif stres.

ABSTRACT

Cataract is a major cause of blindness in the world. Over 25 million adults and children, 90% of whom are from developing countries, suffer from cataract induced blindness. Cataracts are among the earliest complications of diabetes mellitus. It's demonstrated that patients with diabetes mellitus are 2-5 times more likely to develop cataracts than their non-diabetic population; this risk may reach 15-25 times in diabetics less than 40 years of age. Multiple mechanisms have been implicated in the development of cataract in diabetes. This review mainly mentions with three different mechanisms that may be involved in the pathogenesis of diabetic cataract: activated polyol pathway, nonenzymatic glycation of eye lens proteins and oxidative stress.

Key Words: Diabetic cataract, lens, polyol pathway, nonenzymatic glycation, oxidative stres.

Correspondence: M.D. Asistant Professor, Refik OLTULU
Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmolog, Konya / TURKEY
Phone: +90 505 753 80 80
E-mail: refikoltulu@gmail.com

GİRİŞ

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığı olup tüm dünyada sakatlık, ölüm ve ekonomik kayıpların önde gelen nedenlerinden bir tanesidir.¹ Diyabetin global prevalansı 2000 yılında %2.8 iken 2030 yılına kadar bu oranın %4.4'e ulaşması beklenmektedir. Aynı şekilde tüm dünyadaki diabetik hasta sayısı 2000 yılında 171 milyon iken 2030 yılında bu rakamın 379 milyon olması öngörülmektedir.²

Diabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde yeni başlangıçlı körlük nedenlerinin en önemli sebeplerinden biri iken az gelişmiş ülkelerde daha ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Dünya sağlık örgütü dünyadaki 37 milyon körlük olgusunun yaklaşık %4.8'inden DR'yi sorumlu tutmaktadır.³ Diabetik retinopatinin oluşması ve ilerlemesinin önlenmesinde kan şekeri, lipid düzeyi ve sistemik kan basıncının kontrol altında olmasının önemli olduğu gösterilmiştir.⁴

Katarakt dünyada körlüğün en önemli nedenidir. Yüzde 90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 25 milyondan fazla kişi katarakt nedeni ile görememektedir. Katarakt diyabetin en erken komplikasyonlarından bir tanesi olup diabetik bireylerde diabeti olmayanlara göre gelişiminin 2-5 kat daha fazla olduğu hatta bu oranın 40 yaş altında 15-25 kata kadar çıkabildiği gösterilmiştir.^{5,6} Katarakt oluşumu ve diyabet arasında ki ilişki bir çok klinik ve epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Dünya da diyabet insidansının giderek artması nedeni ile diyabete bağlı katarakt sayısında da artış kaçınılmaz olacaktır.⁷ Diabetik katarakt oluşumunda en önemli risk faktörleri hastalığın süresi ve kan şekeri kontrolünün kalitesidir.⁸ Uzun süreli diyabet, ileri derecede retinopati, glikolize hemoglobin değerlerinin yüksek olmasının yanı sıra sigara ve diüretik kullanımı, düşük göziçi basıncı ve düşük diastolik kan basıncının diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.⁹

Diabetik Kataraktın Mekanizması

Diyabette başlıca 2 tip katarakt görülür. Birincisi oldukça nadir olarak görülen gerçek diabetik katarakttır. Bu tip katarakt genellikle iki taraflı olarak oluşur ve hızla gelişir. Genellikle

çok yüksek ve kontolsüz serum glikoz konsantrasyonlarına sahip genç tip 1 diabetik hastalarda görülür. Gerçek diabetik kataraktta ön ve arka subkapsüler ve kortikal opasitelerin yanında lens içerisindeki vakuoller dikkat çeker. İkincisi ve daha sık olarak görüleni yaş ilişkili diabetik katarakttır.

Bu tip katarakt tip 2 diabetikler de görülür ve diğer yaşa bağlı kataraktlara benzer şekilde arka subkapsüler, kortikal ve nükleer katarakt olarak karşımıza çıkabilir. Bu tip kataraktın yaşa bağlı oluşan kataraktlardan asıl farkı daha erken yaşlarda görülmesidir.^{10,11}

Diabetik katarakt gelişiminde birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bu yazıda daha çok aktive edilmiş polyol yolu, lens proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu ve oksidatif stresten oluşan 3 farklı mekanizma üzerinde durulacaktır.

Aktive Edilmiş Polyol Yolu

Fizyolojik koşullar altında vücuttaki glikozun büyük kısmı glikolizis, pentoz fosfat yolu ve polyol yolu aracılığı ile metabolize edilir. Genel olarak kan glikoz miktarının artması ile glikolizis ve pentoz fosfat yolu tam kapasite ile çalışmaya başlarken polyol yolu bu iki yolun tam kapasite ile çalışmasından sonra daha aktif hale gelir.^{12,13}

Senil katarakttan farklı olarak diabetik katarakt oluşumuna katkıda bulunan asıl faktör lens içerisinde sorbitol birikmesidir.¹⁴ Diyabette aköz humör içerisindeki glikoz konsantrasyonu kan glikoz konsantrasyonuna paralel olarak yüksek miktardadır ve buradaki glikoz pasif yollar ile lens içerisine girer. Lens içerisinde NADPH bağımlı bir enzim olan aldoz redüktaz glikozu sorbitole redükte eder ve oluşan sorbitol poler özelliğinden dolayı lens dışına diffüze olamadığından lens içerisinde birikmeye başlar.

Lens içerisinde bulunan bir başka enzim olan NADH bağımlı sorbitol dehidrogenaz ise sorbitolü fruktoza okside eder.¹⁵ Lens içerisinde glikozdan sorbitol oluşumu, sorbitolden fruktoz oluşumundan daha hızlıdır.

Bu durum zaten pasif diffüzyonu olmayan sorbitolün lens içerisinde giderek artmasına neden olur. Lens içerisinde sorbitol birikmesinin hiperosmotik bir ortam oluşturduğu bunun ise lens fibrillerinde hidropik değişiklikler ve dejenerasyona neden olarak diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.¹⁶

Lens içerisindeki yapısal komponentlerin sentezi ve transport sistemlerinin devamlılığı ATP üretiminin devam etmesi ile yakından ilişkilidir. ATP seviyesindeki azalma elektrolit dengesinin aktif kontrolü gibi normal lens fonksiyonlarında bozulmalara elektrolit dengesinde meydana gelen bu bozulmalar ise osmotik bir güç oluşturarak lens içerisine aşırı su girişine neden olacaktır.¹³ Lens sorbitol birikiminin hiperosmotik etkilerine yanıt olarak şişmeye başladığında, membran geçirgenliği değişir ve lens içerisindeki sodyum miktarı artarken potasyum, redükte glutatyon, miyoinozitol, ATP ve serbest aminoasitlerde azalma meydana gelir.

Lens içerisindeki sodyum potasyum dengesinin bozulması lens proteinlerinin sentezinin durmasına neden olur.^{17,18} Yukarıda bahsedilen kimyasal değişiklikler ilk olarak lens epitel hücrelerinde şişmeye, lens merkezinde anormal vakuollerde artışa ve yüzeyel kortikal lens fibrillerinde şişme ile beraber hücre içeriklerinin daha dilüe hale gelmesi ile görünebilir rüptüre vakuollere neden olur. Bütün bu olayların sonucunda, katarakt olarak bilinen lens proteinlerinin presipitasyonu ve agregasyonu meydana gelir.^{13,17-19}

Lens Proteinlerinin Non-Enzimatik Glikozilasyonu

Lens proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu diabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli olan bir başka mekanizmadır. Hiperglisemik koşullar altında, aşırı glikozun bir kısmı proteinler, diğer doku yada kan komponentleri ile enzim ihtiyacı duymadan reaksiyona girerek fizyolojik durumlarında daha az miktarlarda olan glikozilasyonu artırır.²⁰

İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE) bir grup heterojen molekül olup proteinler, lipidler ve nükleik asitlerin oksidasyon ve enzimatik olmayan glikozilasyonu yolu ile meydana gelirler.²¹ Glikozilasyon fizyolojik olarak mevcut olup çeşitli faktörler tarafından düzenlense de, glikoz metabolizma bozuklukları, otoimmün hastalık birlikteliğindeki inflamasyon ve oksidatif stres bu ürünlerin oluşumuna ve birikimine katkıda bulunabilir.²²

Non-enzimatik glikozilasyon ilk olarak Maillard tarafından tanımlanmıştır.²³ Maillard reaksiyonu proteinler, amino asitler, fosfolipidler, ve nükleik asitlerin serbest amino grupları ile bir indirgeyici şekerin karbonil grupları (aldehit veya keton) arasında ki etkileşimle karakterizedir.

Reaksiyon, bir proteinin amino grubu ile indirgeyici şeker arasında bir Schiff baz oluşumu ile başlar. Hiperglisemik ve/veya oksidatif stres koşulları altında, nispeten stabil olmayan Schiff baz, daha kararlı bir Amadori ürünü oluşturmak için yeniden düzenlenir. Protein turnover hızı ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak, Amadori ürünleri AGE oluşturulması için daha ileri geri dönüşü olmayan reaksiyonlara tabi tutulur.²⁴ İleri glikozilasyon son ürünleri diabetik kemirgenlerden ve diabetik katarakt hastalarından elde edilen lens materyallerinde tespit edilmiştir.²³ İleri glikozilasyon son ürünleri hem lens epitel hücrelerinde hem de lens lif hücrelerinde oluşurken çeşitli çalışmalarda diyabetik ratlarda glikozillenmiş modifiye β - ve γ -kristallinler tespit edilmiştir.²⁶⁻²⁸

Diyabetik hastalarda aköz humör içerisindeki yüksek miktardaki glikoz, süperoksit radikalleri ve AGE oluşumu ile sonuçlanan lens protein glikozilasyonuna neden olabilir.

Karakteristik kimyasal özellikleri nedeni ile AGE'ler diabetik komplikasyonların oluşumunda kritik öneme sahiptirler.²⁹ İleri glikozilasyon son ürünlerinin insan lens proteinlerinde agregasyona neden olduğu gösterilmiştir.³⁰ Lens protein glikozilasyonu ve katarakt gelişimi arasındaki ilişki diyabetik rat ve insanlarla yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{31,32} Franke ve ark., kataraktı olan diabetik hastalarda serum AGE seviyelerinin kataraktı olmayan diabetik hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.³² İmmünolojik ve kimyasal kanıtlar diyabetik insanlar ve deney hayvanlarında lens içerisinde biriken AGE'lerin hızlandırılmış katarakt oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir.^{33,34}

Oksidatif Stres

Diabet ve artmış oksidatif stres arasında ciddi bir birliktelik olduğu bilinmektedir.³⁵ Reaktif türlerin üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı üretimi ve doğal antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflaması ile doku hasarına neden olmaktadır. Oksijen kaynaklı serbest radikaller ve reaktif nitrojen türleri yapılan çalışmalarda oldukça dikkat çekmiş olup hemen hemen tüm hastalıklarda serbest radikaller incelenmiştir. Oksidatif stres proteinler, lipidler ve DNA'yı etkilerken her üçünde meydana gelen değişiklikler kataraktı olan bireylerde tespit edilmiştir.^{35,36}

Oksidatif stresin yaşa bağlı katarakt etiolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Genç bireylerin lensleri kendinde meydana gelebilecek oksidatif strese karşı önemli miktarda antioksidan rezerve (vitamin C, vitamin E, glutatyon, karotenoidler) ve antioksidan enzimlere (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz/peroksidaz) sahiptir. Ancak yaşlanma ile birlikte bu özellik yavaş yavaş azalır ve bunun sonucunda lens içerisinde reaktif oksijen türleri ve peroksinitrit birikimi meydana gelir.³⁶ Reaktif oksijen türleri apoptozis ile ilişkilidir. Apoptosis ise kataraktın başlangıcında ve progresyonunda rol oynayan bir hücre ölümü biçimidir.³⁷ Nitrik oksit (NO), diyabetik bireylerin lenslerinde ve aköz humörlerinde artışı tespit edilen bir başka faktör olup, oksitleyici özelliği nedeni ile hücre hasarına neden olan peroksinitrit artışına yol açabilir.^{38,39} Reaktif nitrojen türlerinin de katarakt gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çok hücre NO sentezleme kapasitesine sahiptir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-argininden elde edilir. Normal oküler dokular (retina, silier cisim, iris, konjonktiva ve kornea) NOS bulundurur ve normalde NO aköz humörde düşük bir konsantrasyonda mevcuttur. Varma ve Hedge, NO'nin lense zararlı etkisinin olduğunu ve bu etkinin lensin ATP ve glutatyon içeriğinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁰ Bazı hayvan katarakt modellerinde fazla miktarda NO ve NOS üretiminin uyarıldığı ve travmatik kataraktlarda NO konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir.^{41,42} Hiperglisemi sadece reaktif oksijen türlerinin miktarında artışa neden olmakla kalmaz aynı zamanda glutatyon gibi antioksidanlarda azalma ve antioksidan enzimlerin glikolizasyonu yolu ile endojen antioksidan savunma mekanizmalarında zayıflamaya da neden olur. Bunun yanında karbonhidrat ve yağların enerji metabolizmasında ki düzensizlik nedeniyle redoks dengelerinde meydana gelen kaymalar da diyabetik bireylerde oksidatif strese katkıda bulunur.⁴³ Oksidatif stres diyabetik bireylerde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve lipid, DNA ve proteinlerin oksidatif kimyasal modifikasyonundaki artışı hızlandırır. Bunun yanında çapraz bağlama, agregasyon ve presipitasyon gibi lens proteinlerinin direkt modifikasyonuna neden olabilir.⁴⁴ Genel olarak, oksidatif stresin katarakt oluşumunda daha çok bir başlatıcı rolü olduğu kabul edilmektedir.⁴⁵ Sonuç olarak oksidatif stresin özellikle geç diyabetik kataraktın patogeneğinde önemli bir yeri olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-5.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
4. Guillausseau PJ, Massin P, Charles MA, et al. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study. *Diabet Med* 1998;15:151-5.
5. 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.
6. Bernth-Peterson P, Bach E. Epidemiologic aspects of cataract surgery. Frequencies of diabetes and glaucoma in a cataract population. *Acta Ophthalmol* 1983;61:406-16.
7. Stanga PE, Boyd SR, Hamilton AM. Ocular manifestations of diabetes mellitus. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:483-9.
8. Kim SI, Kim SJ. Prevalence and risk factors for cataracts in persons with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:201-4.
9. Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1191-6.
10. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:238-40.
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology* 2001;108:1400-8.
12. Pugliese G, Tilton RG, Williamson JR. Glucose-induced metabolic imbalances in the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1991;7:35-9.
13. Pintor J. Why do cataracts appear in cases of diabetes or galactosemia? *J Emmetropia* 2012;3:209-12.
14. Obrosova IG, Chung SS, Kador PF. Diabetic cataracts: mechanisms and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:172-80.
15. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res* 1990;50:567-73.
16. 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;26:380-92.
17. Kador PF, Lee JW, Fujisawa S, et al. Relative importance of aldose reductase versus nonenzymatic glycosylation on sugar cataract formation in diabetic rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000;16:149-60.

18. Robison WG, Houlter N, Kinoshita JH. The role of lens epithelium in sugar cataract formation. *Exp Eye Res* 1990;50:641-6.
19. Kyselova Z, Stefek M, Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract. *J Diabetes Complications* 2004;18:129-40.
20. Brownlee M. Advanced glycation end products in diabetes and ageing. *Annual Review of Medicine* 1996;46:223-34.
21. Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003;25:275-81.
22. Buttari B, Profumo E, Facchiano F, et al. Resveratrol prevents dendritic cell maturation in response to advanced glycation end products. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:574029.
23. Tessier FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:214-9.
24. Puddu A, Mach F, Nencioni A, et al. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-product-mediated damages in diabetes. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:591056.
25. Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, et al. A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses. *J Diabetes Complications* 2005;19:328-34.
26. Kim YS, Kim NH, Lee SW, et al. Effect of protocatechualdehyde on receptor for advanced glycation end products and TGF-beta1 expression in human lens epithelial cells cultured under diabetic conditions and on lens opacity in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2007;569:171-9.
27. Monnier VM, Stevens VJ, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation, sulfhydryl oxidation, and aggregation of lens proteins in experimental sugar cataracts. *J Exp Med* 1979; 150:1098-107.
28. Nakayama H, Mitsuhashi T, Itoh T, et al. Immunochemical detection of advanced glycation end products in lens crystallins from streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1993;42:345-50.
29. Stitt AW. The Maillard reaction in eye diseases. *An N Y Acad Sci* 2005;1043:582-97.
30. Zarina S, Zhao HR, Abraham EC. Advanced glycation end products in human senile and diabetic cataractous lenses. *Mol Cell Biochem* 2000;210:29-34.
31. Turk Z, Misur I, Turk N. Temporal association between lens protein glycation and cataract development in diabetic rats. *Acta Diabetol* 1997;34:49-54.
32. Franke S, Dawczynski J, Strobel J, et al. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:998-1004.
33. Shamsi FA, Sharkey E, Creighton D, et al. Maillard reactions in lens proteins: methylglyoxal-mediated modifications in the rat lens. *Exp Eye Res* 2000;70:369-80.
34. Duhaiman AS. Glycation of human lens proteins from diabetic and (non-diabetic) senile cataract patients. *Glycoconj J* 1995;12:618-21.
35. Kowluru RA, Kennedy A. Therapeutic potential of anti-oxidants and diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1665-76.
36. Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:339-53.
37. Yao K, Ye P, Zhang L, et al. Epigallocatechin gallate protects against oxidative stress-induced mitochondria-dependent apoptosis in human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2008;14:217-23.
38. Ornek K, Karel F, Buyukbingol Z. May nitric oxide molecule have a role in the pathogenesis of human cataract? *Experimental Eye Research* 2003;76;23-7.
39. Chiou SH, Chang CJ, Chou CK, et al. Increased nitric oxide levels in aqueous humor of diabetic patients with neovascular glaucoma. *Diabetes Care* 1999;22:861-2.
40. Varma SD, Hegde KR. Susceptibility of the ocular lens to nitric oxide: implications in cataractogenesis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:188-95.
41. Inomata M, Hayashi M, Shumiya S, et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase in cataract formation in Shumiya cataract rat (SCR). *Curr Eye Res* 2001;23:307-11.
42. Kao CL, Chou CK, Tsai DC, et al. Nitric oxide levels in the aqueous humor in cataract patients. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:507-12.
43. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
44. Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, et al. The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced DNA damage in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:344-50.
45. Sarma U, Brunner E, Evans J, et al. Nutrition and the epidemiology of cataract and age-related maculopathy. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:1-8.