



Scuola Internazionale di Ottica e Optometria

Corso di Optometria

Il controllo della progressione miopica:

40 anni di ricerca e lo stato dell'arte

Relatore:

Prof. Silvano Abati

Candidato:

Eugenio Bianchi

Anno discussione tesi

2022

Indice	1
Introduzione	3
Abstract.....	4
1 La ricerca scientifica e l'evidence based practice (EBP)	7
1.1 Evidence-Based Practice	
1.2 La gerarchia delle evidenze	
1.2.1 Background information, Expert Opinion, Non EBM-Guidelines	
1.2.2 Individual Case Report, Case Series or Studies	
1.2.3 Cohort Studies	
1.2.4 Non-Randomised Controlled Trials	
1.2.5 Randomised Controlled Trials (RCT)	
1.2.6 Critically Appraised Literature and Evidence-Based Practice Guidelines	
1.2.7 Systematic Reviews	
1.2.8 Meta Analysis	
1.3 Le fonti delle evidenze	
2 Epidemiologia della miopia.....	12
2.1 Le più importanti organizzazioni che si occupano dell'argomento	
2.2 Epidemiologia	
2.3 Incidenza e prevalenza	
2.4 Prevalenza della miopia	
2.5 Fotografia globale	
2.6 Il futuro dell'epidemia	
2.7 Distribuzione per etnia	
2.8 Scolarizzazione	
2.9 Fattori di urbanizzazione	
3 Ricerca di uno Standard della Definizione e Classificazione della miopia per studi clinici ed epidemiologici	21
3.1 Motivo della ricerca di uno standard	
3.2 Razionalizzazione della terminologia sulla miopia	
3.3 Soglie quantitative della miopia	
3.4 Definizioni proposte	
3.5 Il Concetto di Pre-Miopia	
3.6 Considerazioni	

4	Cause e fattori di rischio della miopia.....	27
4.1	Regolazione visiva nella crescita dell'occhio: fattori ambientali e conseguente esperienza visiva	
4.2	Evidenze di regolazione visiva nella crescita oculare:	
4.2.1	l'Emmetropizzazione	
4.2.2	Miopia da deprivazione visiva (FDM, Form-Deprivation Myopia)	
4.2.3	Recupero della FDM	
4.2.4	Compensazione del defocus indotto da lente (LIM, Lens induced Myopia) (LIH, Lens induced Hyperopia)	
4.3	Meccanismi alla base dell'esperienza visiva nello sviluppo oculare	
4.4	Effetto del defocus imposto sulla retina periferica	
4.5	Controllo della risposta dell'errore refrattivo (Feedback Control of Refractive error)	
4.6	Ruolo dell'aberrazione cromatica longitudinale e dell'accomodazione	
4.7	Ruolo dell'intensità della luce ambientale	
4.8	Biochimica dell'emmetropizzazione e della miopia	
4.9	Fattori genetici ed interazione con l'ambiente	
5	Prevenzione della miopia e della sua progressione.....	48
5.1	Incremento del tempo trascorso all'aperto	
5.2	Attività da lavoro ravvicinato	
5.3	Illuminazione degli interni	
5.4	Correzioni ottiche	
5.4.1	La sottocorrezione della miopia	
5.4.2	Lenti oftalmiche bifocali e progressive	
5.4.3	Lenti oftalmiche correttive a defocus periferico	
5.4.4	Lenti a contatto morbide convenzionali (SCL)	
5.4.5	Lenti a contatto Rigide Gas permeabili (RGP)	
5.4.6	Lenti a contatto morbide bifocali/multifocali (BFSCCL/MFSCCL)	
5.4.7	Lenti per ortocheratologia (ortho-K)	
5.5	Trattamenti farmacologici	
5.6	Sommario dei risultati dei più recenti studi di intervento sul controllo della miopia	
	Conclusioni	59
	Bibliografia e sitografia	61

Introduzione

Questo ultimo anno e mezzo il 2020/21 è stato particolarmente rilevante per la storia della popolazione mondiale. Il COVID-19 e la pandemia tuttora in atto ci hanno obbligati a prendere decisioni complesse e ad affrontare situazioni mai vissute in precedenza. Siamo stati costretti a scegliere e mediare tra la rigorosa ricerca scientifica e le necessità di sopravvivenza delle persone. Questo ci dovrebbe avere insegnato che non esistono risposte giuste o sbagliate ma semplicemente risposte a delle domande che dovremo continuare a porci. Questo perché spesso tendiamo a ricercare la risposta che avremmo sempre voluto sentirci dire, nascondendo involontariamente tutto quello che potrebbe metterla in discussione. Questo scritto non è altro che una serie di risposte a quesiti personali irrisolti e complessi, per non dover dipendere da nessuno che voglia dare risposte semplificando. Per questo motivo ho deciso di affrontare questo elaborato partendo da come la ricerca scientifica arriva a trarre conclusioni molto complesse, partendo da una semplice opinione fino ad arrivare alla Meta-Analysis che attraverso metodi matematico statistici integra risultati di diversi studi complessi per ottenere conclusioni più forti.

Non avrei mai potuto affrontare il controllo della progressione miopica senza approfondire le modalità di ottenimento dei risultati e delle evidenze.

Nella prima parte dell'elaborato mi soffermo sulla metodologia di classificazione delle evidenze scientifiche, che permette di esprimere una piramide di rilevanza delle stesse.

Nella seconda parte analizzo la situazione epidemiologica della miopia addentrandomi su incidenza, prevalenza, distribuzione per etnia, scolarizzazione, urbanizzazione ed impatto presente e futuro.

Nella terza parte approfondisco l'importanza di utilizzare uno standard nella definizione e classificazione della miopia.

La quarta parte analizza le cause ed i fattori di rischio ad oggi scoperti che generano miopia e la sua progressione, ruotando attorno al meraviglioso sistema di sviluppo dell'emmetropizzazione.

La quinta parte affronta lo stato dell'arte dei sistemi di controllo della progressione miopica ed i loro risultati.

Abstract

Si prevede che entro il 2050 il 50% della popolazione mondiale sarà miope. La miopia ha anche dimostrato di aumentare il rischio di complicanze gravi per la vista come il glaucoma, la cataratta, ed il distacco di retina. Si stima inoltre che la miopia diventerà una delle cause principali di cecità permanente in tutto il mondo.

Grazie alle ricerche su modelli animali è ormai ampiamente accettato che sia i fattori genetici che quelli ambientali (visivi) sono coinvolti nello sviluppo refrattivo e in particolare nella genesi di errori di rifrazione comuni, come la miopia ad esordio giovanile.

Studi sperimentali di oltre 40 anni che hanno utilizzato una varietà di modelli animali, compresi primati non umani, lasciano pochi dubbi sul fatto che il defocus retinico porti informazioni visive specifiche utilizzate per regolare la crescita e lo stato refrattivo dell'occhio.

È provato che il processo di emmetropizzazione è influenzato oltre che dai geni anche da fattori ambientali.

La privazione della visione nell'occhio attraverso una lente opalina porta alla miopizzazione dello stesso. (FDM, Form Deprivation Myopia)

La rimozione della lente opalina porta ad un recupero dalla miopizzazione riducendo l'anisometropia tra i due occhi. (recupero della FDM)

Il defocus indotto da lenti positive o negative adeguatamente compensate causa la modifica della lunghezza assiale dell'occhio attraverso lo spostamento della coroide. (LIM, Lens induced Myopia) (LIH, Lens induced Hyperopia)

I meccanismi dominanti dipendenti dalla visione che regolano la crescita dell'occhio e lo sviluppo refrattivo si trovano interamente all'interno dell'occhio ed operano in modo locale e selettivo

È provato che l'eliminazione delle afferenze primarie del sistema simpatico e parasimpatico all'occhio (e i loro processi fisiologici associati, come

l'accomodazione) non elimina i cambiamenti indotti dalla visione nello sviluppo rifrattivo.

Ulteriori studi hanno permesso di scoprire che anche solo il defocus indotto sulla retina periferica può causare la modifica della lunghezza assiale dell'occhio.

I segnali derivati dall'aberrazione cromatica longitudinale (LCA) forniscono indicazioni direzionali per l'accomodazione e vi sono prove crescenti che la stessa cosa valga per l'emmetropizzazione. Comunque, risulta chiaro che cambiando il contenuto della lunghezza d'onda visibile dell'ambiente, si possono avere effetti significativi sulla crescita e lo stato refrattivo dell'occhio.

Il ruolo dell'intensità dell'illuminazione ambientale è diventato di recente di notevole interesse in quanto collegato alla crescita oculare. Rapporti epidemiologici mostrano che il tempo trascorso all'aperto protegge dallo sviluppo della miopia nei bambini.

È provato che la dopamina diminuisca in corrispondenza della crescita oculare degli animali ed il suo rilascio è influenzato dal defocus.

Il rilascio della dopamina è fortemente influenzato dai livelli di luce e correlata ai ritmi circadiani, con alto rilascio durante il giorno e basso durante la notte.

Ci sono forti evidenze che un minore lavoro ravvicinato e più attività all'aperto producano una protezione contro lo sviluppo della miopia nell'occhio umano.

Diversi studi stanno investigando se raggiungendo al chiuso i livelli di luce più simili possibili all'ambiente esterno possa ridurre l'incidenza della progressione miopica

Le evidenze correnti suggeriscono che la sottocorrezione della miopia non produce benefici o potrebbe addirittura essere dannosa.

Gli studi con lenti progressive hanno mostrato un effetto non significativo nel ridurre la progressione miopica.

Lo studio clinico randomizzato di 3 anni di Cheng et al. ha scoperto che le lenti bifocali Executive costruite con prismi base nasale e provate su gruppi di bambini con veloce progressione della miopia la rallentano fino al 51% rispetto ad occhiali con lenti monofocali. Hanno un grosso beneficio nei bambini con basso lag accomodativo.

Le nuove lenti oftalmiche chiamate Defocus Incorporated Multiple Segment (DIMS), hanno rallentato in modo significativo la progressione miopica e l'allungamento assiale nei bambini miopi con un ben tollerato adattamento.

Anche le lenti oftalmiche con tecnologia H.A.L.T. -Highly Aspherical Lenslet Target prospettano una significativa riduzione della progressione miopica.

Le lenti a contatto morbide tradizionali non hanno evidenziato una riduzione della progressione miopica rispetto agli occhiali con lenti monofocali.

Gli studi su lenti rigide gas permeabili hanno confermato che queste lenti non contribuiscono al controllo della progressione miopica.

Le lenti a contatto morbide MiSight giornaliere hanno fornito buoni risultati per il controllo della progressione miopica potendo essere al momento le uniche approvate dalla Food and Drug Administration statunitense per questo scopo.

Anche le lenti a contatto morbide multifocali con geometria standard rallentano la progressione miopica e l'allungamento assiale dell'occhio, ma rimangono domande su come ottimizzare la distribuzione del potere refrattivo per massimizzarne il rallentamento senza impattare sulla visione funzionale.

Le lenti per ortocheratologia sono risultate un buon metodo per il contenimento della progressione miopica grazie allo spostamento dell'errore miopico refrattivo periferico su tutti i meridiani.

Per quanto riguarda invece i trattamenti farmacologici l'efficacia dell'atropina allo 0.05% è risultata essere il doppio rispetto allo 0.01% nella riduzione della progressione miopica e che la concentrazione di 0.05% di atropina è stata riconosciuta come quella ottimale tra le concentrazioni di atropina studiate per rallentare la progressione della miopia.

1. La ricerca scientifica e l'Evidence Based Practice (EBP)

1.1 Evidence-based practice (pratica basata sulle evidenze)

“Integrare l’esperienza pratica clinica con le migliori e aggiornate evidenze scientifiche disponibili in letteratura.” Greenhalgh, T. (2014)⁽¹⁾.

La definizione più comune EBP è del dottor David Sackett:

” è il coscienzioso, esplicito e giudizioso uso delle migliori e più attuali prove disponibili nel corso del processo decisionale riguardante l’assistenza al malato. È l’integrazione delle competenze cliniche individuali con le migliori evidenze cliniche esterne disponibili della ricerca sistematica”⁽²⁾.

EBP è l’integrazione della competenza clinica, i bisogni del paziente e le migliori evidenze della ricerca scientifica messe a disposizione per il processo di cura del paziente. La competenza clinica si riferisce all’esperienza accumulata, all’istruzione e alle capacità cliniche del medico. Il paziente porta all’incontro le proprie preferenze personali e preoccupazioni, aspettative e valori unici. Le migliori prove di ricerca si trovano solitamente nella ricerca clinicamente rilevante che è stata condotta utilizzando una solida metodologia⁽³⁾.

La *figura 1.1* riassume da cosa è composta la pratica basata sull’evidenza:

è data l’insieme di Best Research Evidence (le migliori prove della Ricerca Scientifica), di Clinical Expertise (esperienza e competenza clinica del professionista), ma anche sulla Patient Values & Preferences (sulle necessità e preferenze del paziente). Cioè il paziente, nel corso di una decisione basata su evidenze di ricerca e anche sull’esperienza dello specialista può esprimere le sue preferenze ed i propri valori per portare poi ad una scelta che chiameremo di EBP⁽⁴⁾.



Fig. 1.1 - Rappresentazione schematica della pratica basata sull'evidenza (EBP) data dall'insieme delle migliori evidenze della ricerca scientifica, dall'esperienza e competenza clinica del professionista ma anche sui bisogni e preferenze del paziente

1.2 La gerarchia delle evidenze

Un professionista dovrebbe sempre basarsi su prove scientifiche, ma le prove scientifiche sono tutte uguali?

In realtà non tutte le prove scientifiche sono uguali e da qualche anno ormai abbiamo l'abitudine di parlare di piramide delle evidenze (*figura 1.2*), questa ci permette di dare una gerarchia alle prove scientifiche. Una gerarchia che procede dal basso verso l'alto in base alla qualità dell'evidenza. Le evidenze posizionate al basso della piramide sono quelle più semplici e non filtrate per poi proseguire salendo verso evidenze sempre più qualitative ottenute attraverso selezione ed analisi delle informazioni fino ad arrivare alle più importanti Meta-Analisi.

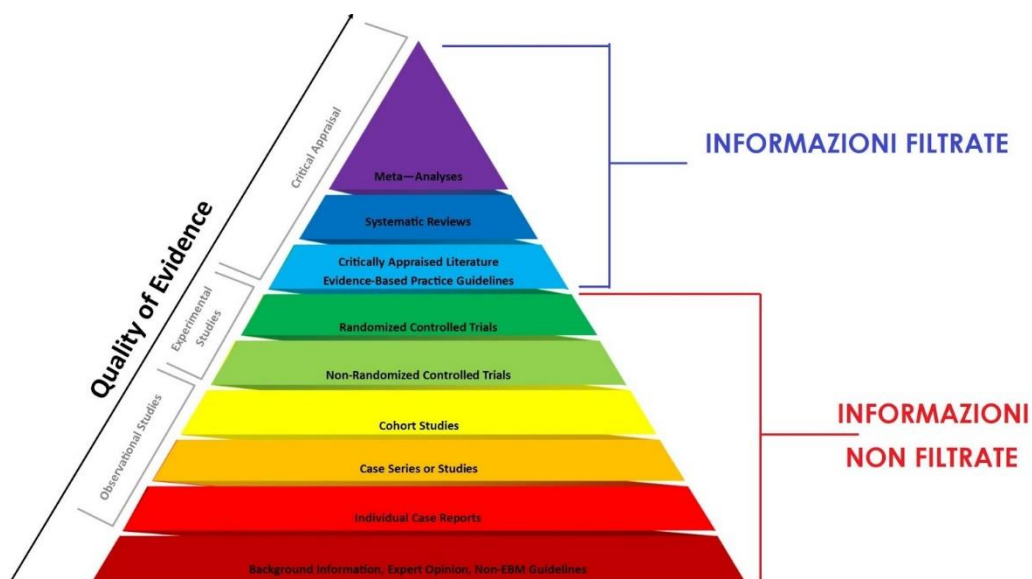


Fig. 1.2 – Piramide delle evidenze⁽⁵⁾, permette di visualizzare schematicamente la gerarchia delle ricerche con alla base quelle più semplici e non filtrate per proseguire verso l’apice con ricerche maggiormente qualitative, filtrate e selezionate con un approccio critico.

Analizziamo come le informazioni vengono trattate per ogni gradino della piramide.

1.2.1 Background information, Expert Opinion, Non EBM-Guidelines

Informazioni di base, Opinioni degli esperti, Linee guida non basate su Evidence Based Medicine

Editoriali pubblicati dove anche se il livello della persona che scrive conta molto è semplicemente un’opinione, ha una valenza scientifica ma non è una prova

1.2.2 Individual Case Report, Case Series or Studies

Milos Jenicek: “I casi clinici o una serie di casi possono essere il livello di evidenza ‘più basso’ o ‘più debole’ della relazione causa-effetto, ma spesso rimangono la prima linea di evidenza. È il punto da dove tutto il resto ha inizio”⁽⁶⁾.

I casi clinici, una serie di casi o studi di casi sono molto vicini alla realtà ma sono di poco conto scientifico poiché possono descrivere un andamento ma non sono sufficienti a provarlo. I casi clinici possono aprire l’interesse verso un argomento, possono essere il più basso o più debole livello di evidenza ma spesso rimangono la prima linea di evidenza.

1.2.3 Cohort Studies

Studi di Coorte, sono degli studi stratificati su diversi livelli di popolazione, su insieme di individui, facenti parte di una popolazione comunque predefinita. Questi studi hanno un valore ma rimangono nella parte bassa centrale della piramide.

1.2.4 Non-Randomised Controlled Trials

Studio controllato ma non randomizzato, il che potrebbe portare a trovare ed analizzare solo alcuni casi specifici non scegliendo a caso i soggetti su cui sperimentare.

1.2.5 Randomised Controlled Trials (RCT)

Uno studio clinico controllato randomizzato è un tipo di studio clinico che mira a ridurre i bias (la tendenza a deviare dal valore medio) durante la sperimentazione di un nuovo trattamento.

Le persone che partecipano allo studio sono assegnate casualmente al gruppo che riceve il trattamento in esame o a un gruppo che riceve un trattamento standard (o un trattamento placebo) come controllo. La randomizzazione riduce al minimo l'effetto di selezione e i diversi gruppi di confronto consentono ai ricercatori di determinare gli eventuali effetti del trattamento rispetto al gruppo senza trattamento (controllo), mentre le altre variabili sono mantenute costanti.

1.2.6 Critically Appraised Literature and Evidence-Based Practice Guidelines

Letteratura valutata criticamente e linee guida di pratica basata sull'evidenza scientifica.

Un processo di esame accurato e sistematico della ricerca per giudicarne l'affidabilità, il valore e la pertinenza in un particolare contesto⁽⁷⁾.

1.2.7 Systematic Reviews

Un lavoro di ricerca, rassegna e revisione della letteratura che porta ad evidenziare dei risultati finali partendo dalla lettura di moltissimi articoli prodotti nell'argomento specifico. Quindi vi è un autore che esegue un lavoro di filtraggio su un tema specifico.

Ad esempio, Cochrane Library pubblica esclusivamente articoli di review e meta-analysis⁽⁸⁾.

1.2.8 Meta Analysis

Lo scopo è quello di riassumere i dati provenienti da diversi strumenti di ricerca primaria, in tutte le discipline scientifiche e mediche.

Consiste in una serie di metodi matematico-statistici per integrare i risultati, ad esempio, di diversi studi clinici, miranti ad ottenere un unico indice quantitativo di stima che permetta di trarre conclusioni più forti di quelle tratte sulla base di ogni singolo studio.

1.3 Le fonti delle evidenze

La fonte delle evidenze può essere di diversi tipi

- Presentazione scientifica di uno studio
- Poster scientifico
- Presentazione dei risultati di uno studio attraverso la pubblicazione di testi o libri
- Pubblicazione dei risultati di uno studio in un articolo scientifico

La differenza tra queste fonti è sostanziale in quanto un articolo scientifico è qualcosa di più rilevante in quanto non tutti ma in generale per pubblicare su una certa rivista l'articolo deve essere vagliato da altri esperti (peer review) e possono dare delle indicazioni all'autore che possono essere di rifiuto o di implementazione o revisione. L'articolo viene quindi proposto alla comunità scientifica solo se rispetta certe regole della ricerca.

Inoltre, bisogna tenere in considerazione chi paga la pubblicazione che è aperta (open source), spesso sono gli autori, le istituzioni universitarie o statali, poiché questo potrebbe avere effetto sulla ricerca.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è IF, l'impact factor è un indice sintetico che misura il numero medio di citazioni ricevute in un particolare anno da articoli pubblicati in una rivista scientifica (*Journal*) nei due anni.

2. Epidemiologia della miopia

2.1 Le più importanti organizzazioni che si occupano dell'argomento

Attorno al controllo della progressione miopica vi è sempre più interesse a livello internazionale, di seguito cito tra le più importanti organizzazioni che si occupano dell'argomento

The Brien Holden Vision Institute

In origine si chiamava **Institute for Eye Research** ma rinominato nel 2010 in riconoscimento del suo co-fondatore Brien Holden destinatario della Medaglia dell'Ordine dell'Australia per i suoi contributi alla ricerca sulla cura degli occhi. All'interno delle risorse del sito BHVI abbiamo ad esempio il Myopia Calculator (*figura 2.1*) che ci permette di capire sulla base della letteratura scientifica la previsione di evoluzione della progressione miopica.



Fig. 2.1 – Calcolatore del Brian Holden Vision Institute Myopia⁽⁹⁾, che permette di stimare l'andamento della progressione miopica confrontando le varie tecniche di controllo.

International Myopia Institute (IMI)

L'International Myopia Institute raggruppa specialisti da tutto il mondo che si sono uniti per discutere, dibattere e rendere disponibili le più recenti raccomandazioni basate sull'evidenze, gestione del paziente e ricerca in forma di "IMI white paper".

L'IMI raggruppa specialisti per la prevenzione della miopia, per il controllo della progressione miopica e per un lavoro della revisione della letteratura del settore. Nasce da una idea di Brien Holden come sforzo di collaborazione per portare insieme individui da tutte le aree della ricerca scientifica per cercare di dare dei contributi al problema della miopia che risulta centrale e di salute pubblica in questo periodo storico. <https://myopiainstitute.org/>

British Contact Lens Assosacion (BCLA)

Certificate in Myopia Management

BCLA ha messo a punto un corso per i suoi affiliati, questo per sottolineare appunto l'importanza di quanto sia sentito l'argomento del controllo della progressione miopica tanto da fare in modo che i professionisti di riferimento possano avere aggiornamenti continui ed una certificazione sul controllo della miopia. <https://www.bcla.org.uk/>

2.2 Epidemiologia

La miopia è una delle cause di perdita della vista correggibili ma la non correzione della stessa rimane, a livello mondiale, la principale causa di disabilità visiva a distanza. Studi individuali mostrano variazioni nella prevalenza della miopia e della miopia elevata tra regioni e gruppi etnici.

La miopia è da decenni oggetto di importanti ricerche internazionali, volte a comprenderne lo sviluppo ed alla continua ricerca di come prevenirla, o rallentarla. Il numero di persone affette da miopia è ora in aumento in tutto il mondo e si prevede che colpirà il cinquanta per cento della popolazione mondiale entro il 2050⁽¹⁰⁾, a causa principalmente di fattori legati allo stile di vita.

La miopia ha anche dimostrato di aumentare il rischio di complicanze gravi per la vista come glaucoma⁽¹¹⁾, la cataratta⁽¹²⁾, ed il distacco di retina⁽¹³⁾.

2.3 Differenza tra incidenza e prevalenza

La prevalenza prende in considerazione i casi esistenti, mentre l'incidenza si riferisce ai casi nuovi.

La prevalenza è la proporzione di una popolazione affetta da un disturbo (generalmente una malattia o un fattore di rischio come il fumo). Viene calcolata confrontando il numero di persone affette da un disturbo con il numero totale di persone studiate, e viene di solito espresso come frazione (ad esempio, 1/3), come percentuale (%) o come il numero di casi per 10.000 o 100.000 persone.

La prevalenza può essere misurata in un particolare punto del tempo (prevalenza puntuale) o in un periodo specifico come un anno (prevalenza periodale).

L'incidenza è invece il numero di nuovi casi di un evento sanitario (come lo sviluppo di una malattia o di una reazione a un farmaco) che si verifica durante un periodo di tempo specifico, di solito un anno, in una specifica popolazione.

L'incidenza è quindi la misura del rischio di manifestare l'evento sanitario nel corso di un certo periodo di tempo.

2.4 Prevalenza della miopia:

Aumentano le ricerche che provano che la miopia sta crescendo in tutto il mondo, un recente studio stima con una media che il 30% della popolazione mondiale è attualmente miope ed entro il 2050 quasi il 50% sarà miope, ovvero l'incredibile cifra di 5 miliardi di persone⁽¹⁰⁾.

Le zone a maggiore densità miopica sono L'Asia orientale e sudorientale dove paesi come la Corea del Sud⁽¹⁴⁾, Taiwan⁽¹⁵⁾, Singapore⁽¹⁶⁾, la Cina⁽¹⁷⁾ e il Giappone⁽¹⁸⁾ hanno una prevalenza di miopia dall'80 al 90%. Ma l'aumento della miopia è in crescita e gli Stati Uniti hanno riportato un andamento del 42%, raddoppiando quasi in tre decenni⁽¹⁹⁾.

2.5 Fotografia globale:

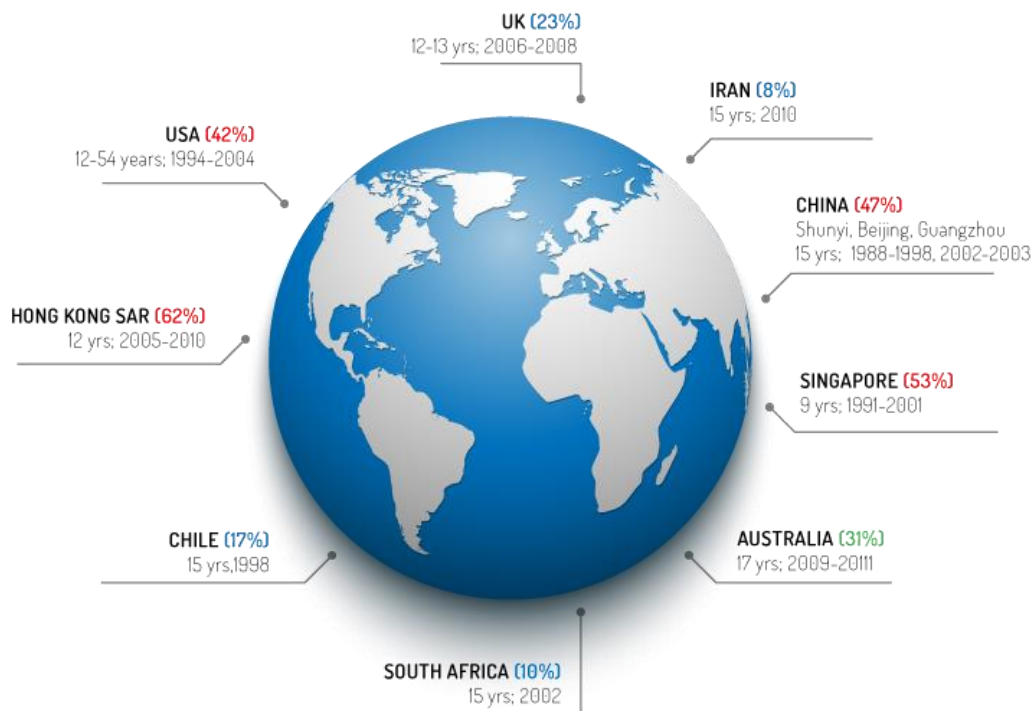


Fig. 2.2 – Fotografia della situazione globale del tasso di miopia osservata nei bambini dai più recenti studi⁽²⁰⁾, fonti dei dati delle immagini McCullough et al. 2016 (UK)⁽²¹⁾.

La *figura 2.2* mostra il tasso di miopia osservata nei bambini e basata su studi recenti. Studi ancora più recenti indicano anche che la degenerazione maculare da miopia sta diventando un serio problema di salute oculare dove è stata segnalata una delle principali cause di cecità permanente a Rotterdam⁽²²⁾, Copenhagen⁽²³⁾, Cina⁽²⁴⁾, Taipei Cinese⁽²⁵⁾ e Giappone⁽²⁶⁾.

2.6 Il futuro dell'epidemia:

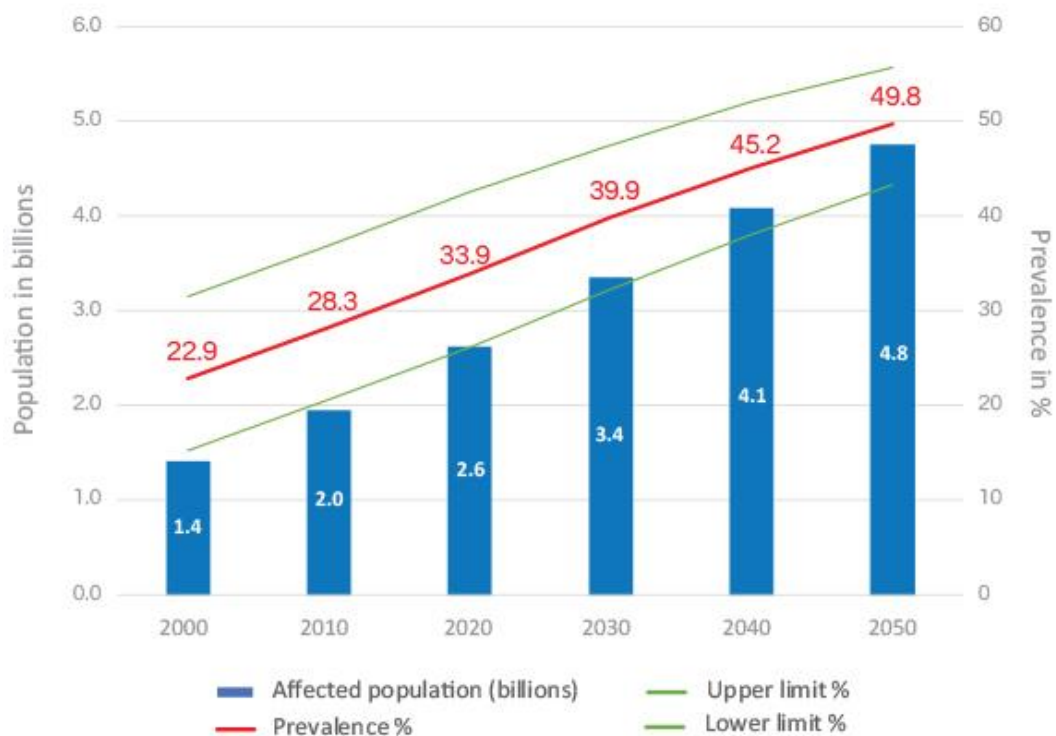


Fig. 2.3 - Previsione dell'aumento della prevalenza della miopia dal 2010 al 2050 sia in miliardi di persone che in prevalenza percentuale.

Il recente studio sulla miopia di Sydney ha rilevato che il 31% dei ragazzi di 17 anni era miope⁽²⁷⁾, il doppio della prevalenza riportata dal Blue Mountain Eye Study più di un decennio fa⁽²⁸⁾. Ma in futuro, anche le nazioni che oggi hanno poca miopia, saranno severamente interessate⁽¹⁰⁾.

La *figura 2.3* mostra l'aumento delle persone affette da miopia sia in miliardi che in percentuale di prevalenza.

2.7 Distribuzione in base all'etnia:

Region	Prevalence (%) in Each Decade					
	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Andean Latin America	15.2	20.5	28.1	36.2	44.0	50.7
Asia-Pacific, high income	46.1	48.8	53.4	58.0	62.5	66.4
Australasia	19.7	27.3	36.0	43.8	50.2	55.1
Caribbean	15.7	21.0	29.0	37.4	45.0	51.7
Central Africa	5.1	7.0	9.8	14.1	20.4	27.9
Central Asia	11.2	17.0	24.3	32.9	41.1	47.4
Central Europe	20.5	27.1	34.6	41.8	48.9	54.1
Central Latin America	22.1	27.3	34.2	41.6	48.9	54.9
East Africa	3.2	4.9	8.4	12.3	17.1	22.7
East Asia	38.8	47.0	51.6	56.9	61.4	65.3
Eastern Europe	18.0	25.0	32.2	38.9	45.9	50.4
North Africa and Middle East	14.6	23.3	30.5	38.8	46.3	52.2
North America, high income	28.3	34.5	42.1	48.5	54.0	58.4
Oceania	5.0	6.7	9.1	12.5	17.4	23.8
South Asia	14.4	20.2	28.6	38.0	46.2	53.0
Southeast Asia	33.8	39.3	46.1	52.4	57.6	62.0
Southern Africa	5.1	8.0	12.1	17.5	23.4	30.2
Southern Latin America	15.6	22.9	32.4	40.7	47.7	53.4
Tropical Latin America	14.5	20.1	27.7	35.9	43.9	50.7
West Africa	5.2	7.0	9.6	13.6	19.7	26.8
Western Europe	21.9	28.5	36.7	44.5	51.0	56.2
Global	22.9	28.3	33.9	39.9	45.2	49.8

Tab. 2.1 - Prevalenza stimata della percentuale di miopia per ogni decade suddivisa per ogni area geografica con impatto globale delle patologie tra il 2000 ed il 2050.

La *tabella 2.1* evidenzia come vi possano essere grandi differenze a seconda dell'area geografica. In rosso ho sottolineato la prevalenza delle regioni asiatiche che potrebbero arrivare fino a punte del 66%, mentre in verde le regioni africane e l'Oceania che invece dovrebbero avere prevalenze di miopia nettamente più basse intorno al 23%. Oltre alle etnie fa riflettere il fatto che i luoghi potrebbero avere livelli di scolarizzazione e livelli di urbanizzazione

diversi. In Blu invece ho sottolineato la prevalenza dei paesi europei dove emerge che una persona su due nel 2050 potrebbe essere miope.

Nelle *tabelle 2.2 e 2.3* riporto i risultati del “Aston eye study” del 2011⁽²⁹⁾, che ha analizzato le differenze etniche infantili nell'ametropia e nella Biometria oculare. Eseguito in una scuola a Birmingham in Inghilterra evidenzia che l’etnia diventa molto importante quando si parla di miopia. La ricerca evidenzia differenze di ametropia e lunghezza oculare tra bianchi europei, asiatici del sud e africani caraibici dove sia nei bambini di 6-7 anni che nei ragazzi di 12-13 i dati prevalgono per una maggiore predisposizione miopica negli asiatici, per poi seguire gli africani caraibici ed infine i bianchi europei.

	N	Spherical equivalent refraction (D)	Axial length (mm)	Corneal radius (mm)	Anterior chamber depth (mm)
Mean (95% CI)					
Ethnic group					
White European	70	1.23 (0.97–1.49)	22.56 (22.38–22.74)	7.76 (7.69–7.83)	3.59 (3.48–3.69)
South Asian	213	0.78 (0.57–1.00)	22.73 (22.63–22.83)	7.77 (7.73–7.81)	3.47 (3.43–3.51)
Black African Caribbean	44	0.70 (0.42–0.97)	22.76 (22.39–23.13)	7.77 (7.69–7.85)	3.41 (3.30–3.52)
Adjusted differences (95% CI) ^a					
Ethnic group					
South Asian		-0.45 (-0.83 to -0.07)	0.17 (-0.06 to 0.40)	0.01 (-0.07 to 0.08)	-0.12 (-0.13 to -0.06)
Black African Caribbean		-0.53 (-1.06 to -0.01)	0.20 (-0.12 to 0.52)	0.01 (-0.09 to 0.11)	-0.18 (-0.31 to -0.06)

^aMultilevel linear regression adjusted for age, sex and ethnic group.

Spherical equivalent refraction and ocular biometric measures by ethnic group, together with adjusted mean difference compared to white European children (95% CI) for 6–7 year olds

Tab 2.2 – Refrazione dell’equivalente sferico e biometria oculare misurati in 3 differenti gruppi etnici, con differenza della media aggiustata (95% CI) comparata con i bambini bianchi europei sia di 6-7 anni.

	N	Spherical equivalent refraction (D)	Axial length (mm)	Corneal radius (mm)	Anterior chamber depth (mm)
Mean (95% CI)					
Ethnic group					
White European	115	0.45 (0.21–0.69)	23.37 (23.20–23.53)	7.79 (7.74–7.85)	3.64 (3.58–3.70)
South Asian	114	-0.42 (-0.71 to -0.14)	23.61 (23.45–23.76)	7.75 (7.70–7.80)	3.51 (3.42–3.60)
Black African Caribbean	40	-0.10 (-0.42 to 0.22)	23.36 (23.08–23.63)	7.75 (7.66–7.83)	3.52 (3.40–3.64)
Adjusted differences (95% CI) ^a					
Ethnic group					
South Asian		-0.87 (-1.22 to -0.52)	0.24 (-0.02 to 0.46)	-0.05 (-0.12 to 0.02)	-0.13 (-0.23 to -0.02)
Black African Caribbean		-0.55 (-1.03 to -0.06)	-0.01 (-0.31 to 0.30)	-0.05 (-0.15 to 0.04)	-0.12 (-0.27 to 0.03)

^aMultilevel linear regression adjusted for age, sex and ethnic group.

Spherical equivalent refraction and ocular biometric measures by ethnic group, together with adjusted mean difference compared to white European children (95% CI) for 12–13 year olds

Tab 2.3 – Refrazione dell’equivalente sferico e biometria oculare misurati in 3 differenti gruppi etnici, con differenza della media aggiustata (95% CI) comparata con i bambini bianchi europei sia di 12-13 anni.

Bisognerà quindi considerare la multiethnicità dei luoghi per poter considerare la possibile prevalenza miopica di una determinata nazione, regione o zona.

2.8 Scolarizzazione

Lavoro/studio a distanza ravvicinata e miopia⁽³⁰⁾.

La *figura 2.4* riporta la frequenza della distribuzione dell'errore rifrattivo in 4 gruppi di studenti israeliani. I ragazzi delle scuole religiose, che eseguono un lavoro prolungato da vicino, hanno una prevalenza miopica più alta delle ragazze nelle stesse scuole religiose che degli altri ragazzi e ragazze delle scuole laiche

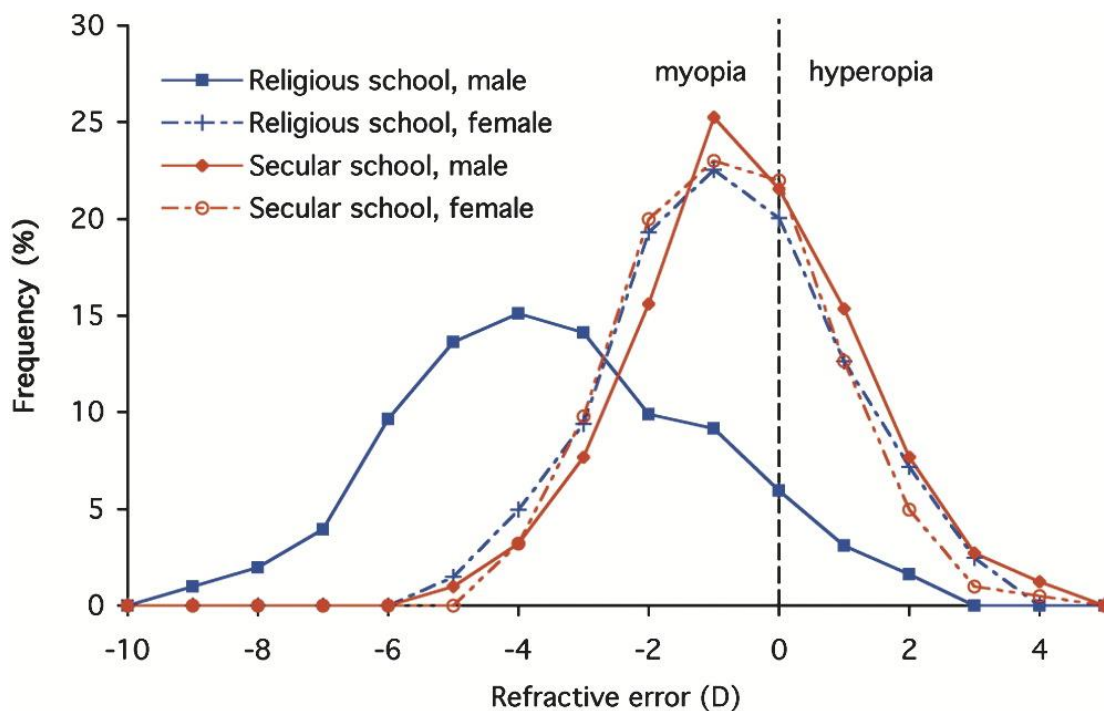


Figura 2.4 - Frequenza della distribuzione percentuale dell'errore refrattivo in diottrie in 4 gruppi di studenti israeliani.

2.9 Fattori di urbanizzazione

La *figura 2.5* rappresenta la prevalenza di miopia nei bambini cinesi per età ed indica quanto gli ambienti di vita la condizionino. Prendendo l'età di 15 anni come comparazione possiamo notare come gli ambienti rurali hanno una prevalenza miopica del 45%, gli ambienti semi-rurali del 55% e del 75% circa

l'ambiente urbano. Un effetto innegabile dell'aumento della prevalenza miopica è l'urbanizzazione e l'ambiente di vita.

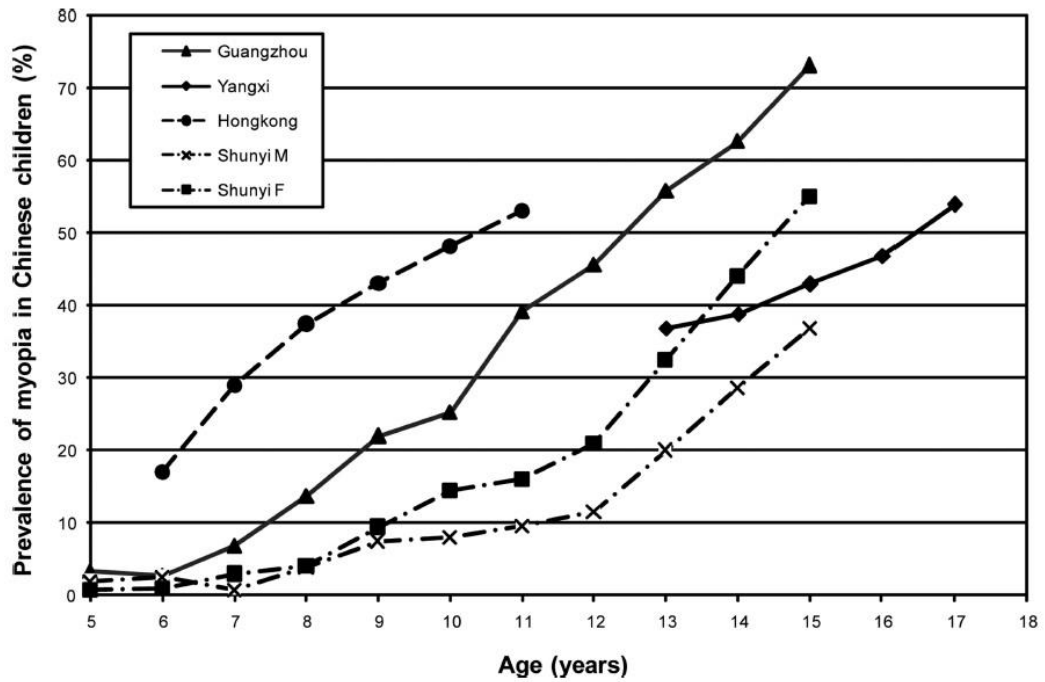


Fig. 2.5 - Prevalenza della miopia specifica per età nei bambini cinesi in base all'età ed all' ambiente di vita⁽³¹⁾. Cerchi = Hong Kong (zona urbana); Triangoli = Guangzhou (zona urbana); Rombi = Yangxi (zona rurale); Quadrati = maschi di Shunyi (semi-rurale); Croce = femmine di Shunyi (semi-rurale)

3. Ricerca di uno Standard della Definizione e Classificazione della Miopia per studi clinici ed epidemiologici⁽³²⁾

3.1 Motivo della ricerca di uno standard⁽³²⁾

Uno studio IMI (International Myopia Institute) dell'Ottobre del 2018 ha ricercato e proposto uno Standard da utilizzare nella classificazione e definizione di miopia, nella ricerca di soglie quantitative e affrontando il concetto di pre-miopia e dei punteggi di rischio multifattoriali che potrebbero predirne l'insorgenza per poter attuare trattamenti preventivi. L'ampia letteratura riguardante l'eziologia degli errori di rifrazione ha rivelato un quadro complesso. È chiaro che la miopia è una condizione multifattoriale e che qualsiasi classificazione basata su semplici fattori eziologici rischia di essere, nel migliore dei casi, un'eccessiva semplificazione e, nel peggiore dei casi, fuorviante. Anche il tempo di insorgenza ha un valore discutibile, poiché non sappiamo ancora se i processi biologici alla base della miopia all'età di 7 anni differiscono da quelli della miopia che si sviluppa nei primi adulti.

L'accumulo di termini e classificazioni diversi è un ostacolo significativo e crea confusione quando si confrontano gli studi epidemiologici. La metanalisi di studi randomizzati e controllati può essere indebolita dalle variazioni nei criteri di inclusione e delle definizioni. Le classificazioni internazionali standardizzate sono una caratteristica essenziale dell'approccio basato sull'evidenza.

Nella *tabella 3.1* riporto i numerosi termini usati per descrivere vari sottotipi di Miopia in accordo alla classificazione basata sulla presunta eziologia, età dell'esordio, progressione, gradazione della stessa e complicazioni strutturali. Queste terminologie non classificate possono portare a confusione negli studi epidemiologici.

Forme transitorie di miopia che spesso sono chiamate pseudo miopia (ad esempio, miopia strumentale, miopia notturna o accomodativa spasma) non sono inclusi in questa tabella.

Basis of Classification	Associated Descriptive Terms for Different Types of Myopia
Presumed etiology	Axial, benign, component, correlational, curvature, index, lenticular, physiologic, physiological, refractive, school, simple, syndromic
Age at onset	Childhood, congenital, acquired, juvenile onset, youth onset, school, adult, early adult onset, late adult onset
Progression pattern	Permanently progressive, progressive, progressive high, progressive high degenerative, stationary, temporarily progressive
Amount of myopia	Low, medium, intermediate, moderate, high, pathologic, pathological, physiologic, physiological, severe, simple
Structural complications	Degenerative, degenerative high, malignant, pathologic, pathological, pernicious, progressive, progressive high, progressive high degenerative

Tab. 3.1 – termini utilizzati per descrivere vari sottotipi di miopia in accordo alla classificazione basata sulla presunta eziologia, età dell'esordio, progressione, ammontare della miopia e complicanze strutturali

3.2 Razionalizzazione della terminologia sulla miopia⁽³²⁾

Lo studio IMI sintetizza e propone delle definizioni generali e quantitative qui di seguito riportate nella *tabella 3.2*

Term	Definition
Qualitative definitions	
Myopia	A refractive error in which rays of light entering the eye parallel to the optic axis are brought to a focus in front of the retina when ocular accommodation is relaxed. This usually results from the eyeball being too long from front to back, but can be caused by an overly curved cornea and/or a lens with increased optical power. It also is called nearsightedness.
Axial myopia	A myopic refractive state primarily resulting from a greater than normal axial length.
Refractive myopia	A myopic refractive state that can be attributed to changes in the structure or location of the image forming structures of the eye, i.e. the cornea and lens.
Secondary myopia	A myopic refractive state for which a single, specific cause (e.g., drug, corneal disease or systemic clinical syndrome) can be identified that is not a recognized population risk factor for myopia development.
Quantitative definitions	
Myopia	A condition in which the spherical equivalent refractive error of an eye is ≤ -0.50 D when ocular accommodation is relaxed.
Low myopia	A condition in which the spherical equivalent refractive error of an eye is ≤ -0.50 and > -6.00 D when ocular accommodation is relaxed.
High myopia	A condition in which the spherical equivalent refractive error of an eye is ≤ -6.00 D when ocular accommodation is relaxed.
Pre-myopia	A refractive state of an eye of $\leq +0.75$ D and > -0.50 D in children where a combination of baseline refraction, age, and other quantifiable risk factors provide a sufficient likelihood of the future development of myopia to merit preventative interventions.

Tab. 3.2 – Sommario delle soglie generali e quantitative proposte per le definizioni di miopia.

3.3 Soglie quantitative della miopia⁽³²⁾

Lo studio affronta inoltre il concetto di soglia della miopia andando ad analizzare le soglie utilizzate negli studi epidemiologici dell'errore refrattivo e nelle sperimentazioni terapeutiche controllate randomizzate per la riduzione della progressione miopica. La refrazione viene considerata in ciclopegia andando ad eliminare eventuali residui accomodativi. L'approccio diottrico ha il vantaggio di essere quantitativo ed oggettivo.

3.4 Definizioni proposte⁽³²⁾

Miopia: condizione in cui l'equivalente sferico dell'errore refrattivo di un occhio è ≤ -0.5 dt quando l'accomodazione è rilassata.

Miopia elevata: condizione in cui l'equivalente sferico dell'errore refrattivo di un occhio è ≤ -6.00 dt quando l'accomodazione è rilassata.

Queste definizioni riflettono l'uso comune all'interno dei campi ma la loro appropriatezza è dipendente dagli studi. Soglie alternative sono considerate dove ritenute appropriate ed è fortemente raccomandata l'analisi di sensibilità dei dati primari per stabilirle.

La refrazione compresa tra ≤ -0.50 dt e > -6.00 dt potrebbe essere appropriatamente definita miopia lieve.

Miopia lieve: condizione in cui l'equivalente sferico dell'errore refrattivo di un occhio è compresa tra ≤ -0.50 dt e > -6.00 dt quando l'accomodazione è rilassata.

Successive suddivisioni come moderata o intermedia miopia sono spesso usate ma con poca consistenza. Quando questi termini sono utilizzati negli studi di ricerca anche i risultati dovrebbero far riferimento a delle soglie standard per facilitare la comparazione con altri studi e facilitare le metanalisi

3.5 Il concetto di Pre-Miopia⁽³²⁾

Tutte le definizioni riportate qui sopra considerano la miopia come una variabile statica, quando invece la maggior parte delle forme di miopia progrediscono dall'insorgenza per periodi variabili. Attualmente ridurre il tasso di progressione è l'obiettivo primario della ricerca, ma prevenirne l'insorgenza è un obiettivo ancora più prezioso. Tali interventi richiederanno trattamenti sull'occhio prima ancora che diventi miope. Questo richiederà logicamente una definizione di

“pre-miopia” (es.: una refrazione non miopica nella quale una combinazione di fattori di rischio e la modalità di sviluppo della crescita dell'occhio indichino un elevato rischio di progressione della miopia)

Alcuni studi come il Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) study, hanno dimostrato che un occhio destinato a diventare miope mostra un modello accelerato di allungamento assiale diversi anni prima dell'insorgenza della miopia⁽³³⁾.

Nel CLEERE Study una refrazione risultante vicino all' emmetropia in bambini nord americani (7-13 anni) ha dimostrato essere il migliore singolo dato predittore della futura miopia⁽³⁴⁾.

L'esatta soglia varia con l'età da $< +0.75$ dt all'età di 6 anni, $\leq +0.50$ dt nell'età da 7 a 8, $\leq +0.25$ dt nell'età da 9 a 10, e < 0 dt all'età di 11 anni.

L'accuratezza predittiva della sola refrazione di base è probabilmente insufficiente per giustificare interventi terapeutici.

In un altro modello predittivo Zhang et al.⁽³⁵⁾ sono stati utilizzati l'acuità visiva di base e i dati biometrici per prevedere l'insorgenza della miopia in un periodo di 3 anni su 236 bambini di Xiamen in Cina (come gruppo di apprendimento) e 1979 prevalentemente bambini cinesi di Singapore (come gruppo di prova). La ricerca ha evidenziato che sesso, acuità visiva, altezza, profondità della camera anteriore, spessore del cristallino, profondità della camera posteriore, curvatura corneale e un'interazione tra profondità della camera anteriore, spessore della lente e la profondità della camera posteriore potrebbe essere utilizzata per prevedere l'insorgenza della miopia.

In futuro ci si aspetta che verrà sviluppato un miglioramento dei punteggi di rischio multifattoriali che forniranno un'accuratezza predittiva sufficiente per guidare terapie preventive. Ulteriori fattori di rischio noti che possono contribuire a tali punteggi di rischio includono il numero di genitori miopi, l'educazione dei genitori e fattori di rischio ambientali identificabili, come il tempo trascorso al chiuso e all'aperto, le attività e l'istruzione, il tasso di variazione della lunghezza assiale, il tasso di variazione della refrazione e punteggi di rischio legati al genoma⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾.

Anche in assenza di modelli di rischio altamente predittivi, la pre-miopia è un concetto utile in questa fase poiché promotrice di ulteriori ricerche.

Definizione proposta di Pre-miopia:

stato refrattivo di un occhio compreso tra ≤ 0.75 dt e > -0.50 dt in bambini dove una combinazione di refrazione di base, età ed altri quantificabili fattori di rischio forniscono sufficienti probabilità del futuro sviluppo della miopia per meritare interventi preventivi.

I termini e le definizioni descritte qui sopra sono riassunte nella *tabella 3.2*

3.6 Considerazioni⁽³²⁾

Le definizioni standardizzate e la scelta coerente delle definizioni e soglie sono elementi essenziali della medicina basata sull'evidenza. Lo studio auspica che queste proposte, o derivazioni da esse, facilitino approcci rigorosi e basati sull'evidenza allo studio e alla gestione della miopia.

4. Cause e fattori di rischio della miopia

4.1 Regolazione visiva della crescita dell'occhio

I risultati di molti studi in diverse varietà di specie animali hanno notevolmente aumentato la nostra conoscenza sul ruolo dell'esperienza visiva, dei meccanismi di crescita dell'occhio postnatale e dello sviluppo della miopia⁽³⁹⁾.

Una volta si pensava che la normale crescita dell'occhio e lo sviluppo di errori di rifrazione fossero in gran parte regolati dalla genetica⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾. Le stime di ereditarietà della miopia variano, ma sono per lo più elevate. I punteggi di rischio oligogenici e poligenici indicano che le persone ad alto rischio genetico hanno una probabilità fino a 40 volte maggiore di sviluppare miopia rispetto alle persone a basso rischio genetico.

Tuttavia, grazie alle ricerche che coinvolgono modelli animali, è ormai ampiamente accettato che sia i fattori genetici che quelli ambientali (visivi) sono coinvolti nello sviluppo refrattivo e in particolare nella genesi di errori di rifrazione comuni, come la miopia ad esordio giovanile.

Di conseguenza, il controllo delle condizioni visive che influiscono sulla crescita dell'occhio ci permette di utilizzare mezzi economici e non invasivi per ridurre la progressione miopica. A tal riguardo, la più importante scoperta derivata dallo studio di modelli animali è che la crescita oculare e lo sviluppo refrattivo sono regolati da feedback visivi associati allo stato refrattivo effettivo dell'occhio.

In particolare, studi sperimentali di oltre 40 anni che hanno utilizzato una varietà di modelli animali, compresi primati non umani, lasciano pochi dubbi sul fatto che il defocus retinico porti informazioni visive specifiche utilizzate per regolare la crescita e lo stato refrattivo dell'occhio. Questa idea è supportata dalle seguenti evidenze che confermano che l'esperienza visiva e quindi i fattori ambientali influiscono sulla crescita dell'occhio:

4.2 Evidenze della regolazione visiva nella crescita oculare:

4.2.1 *l'Emmetropizzazione*

Il processo di emmetropizzazione è il passaggio dall'ametropia all'emmetropia durante la crescita oculare (regolazione evolutiva dello stato refrattivo).

La *figura 4.1* riporta 5 specie di animali diversi, macaco, marmosetta, toporagno, porcellino d'india e gallina. Queste specie hanno in comune l'occhio a camera, quindi molto simile all'occhio umano. I grafici sono distribuzione di frequenza della percentuale del campione analizzato relativamente all'ametropia in ascissa. Per ogni specie il primo grafico riporta valori a pochi giorni dalla nascita, mentre il secondo un congruo numero di giorni che attende uno sviluppo adeguato dell'occhio. Si nota come i primi grafici siano più appiattiti, mentre i secondi abbiano dei picchi più sostanziali che indicano che i difetti di vista tendono a concentrarsi in valori più simili ed inoltre la media dei difetti si sposta maggiormente verso lo zero. Quindi molti animali ametropi alla nascita, pochi animali ametropi dopo un certo numero di giorni con uno spostamento verso l'emmetropia. Un meccanismo straordinario che permette di spostarsi dall'ametropia alla nascita verso l'emmetropia crescendo.

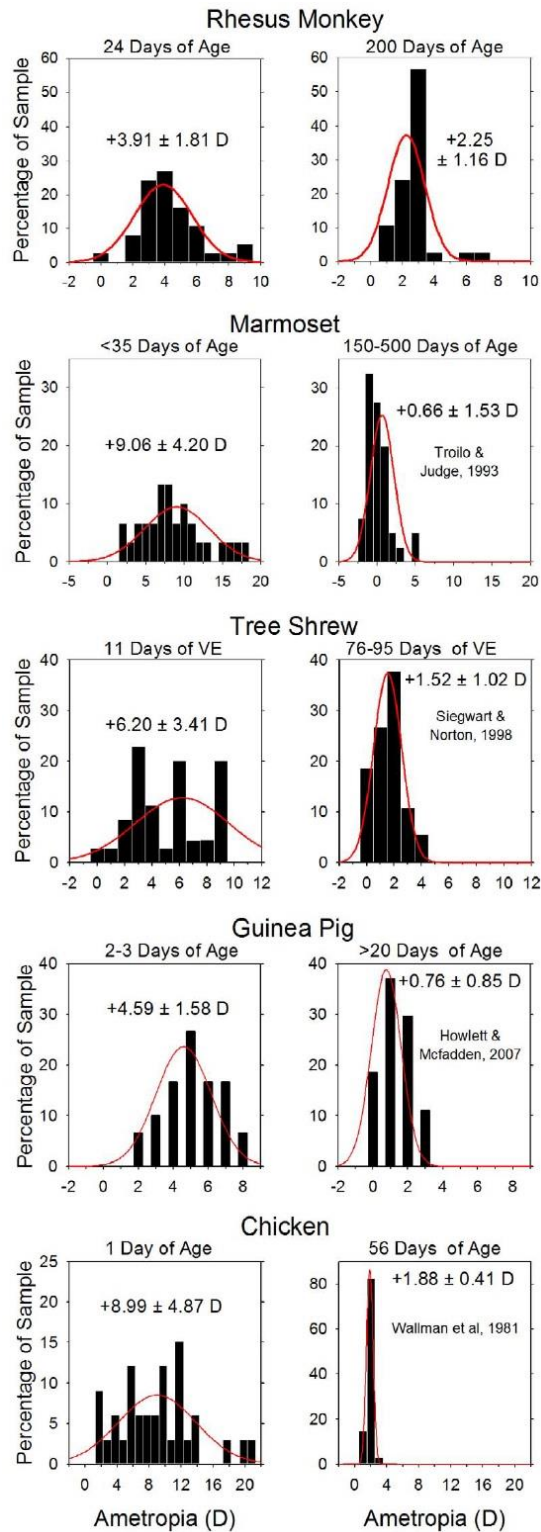


Fig. 4.1 – Emmetropizzazione nei modelli di sperimentazione animale, macaco, marmosetta, toporagno, porcellino d'india e gallina. I grafici contengono la distribuzione della frequenza dell'errore refrattivo misurato alla nascita/schiusa e ad un'età in cui lo sviluppo refrattivo diventa relativamente stabile. La linea rossa mostra la distribuzione Gaussiana calcolata utilizzando la deviazione media e standard dei dati ⁽³⁹⁾.

Questa caratteristica è presente anche nell'uomo come mostra chiaramente le *figure 4.2 e 4.3*. Alla nascita, la distribuzione refrattiva è ampia. Questa si restringe rapidamente così che entro i nove mesi quasi tutti i bambini sono emmetropi o leggermente ipermetropi. Negli adulti, la distribuzione è più ristretta, ma la miopia è diventata più diffusa⁽⁴²⁾.

Questo eccezionale processo di emmetropizzazione potrebbe non essere influenzato da fattori ambientali ma esclusivamente dai geni ma come vedremo se la visione viene a mancare questo meccanismo si modifica.

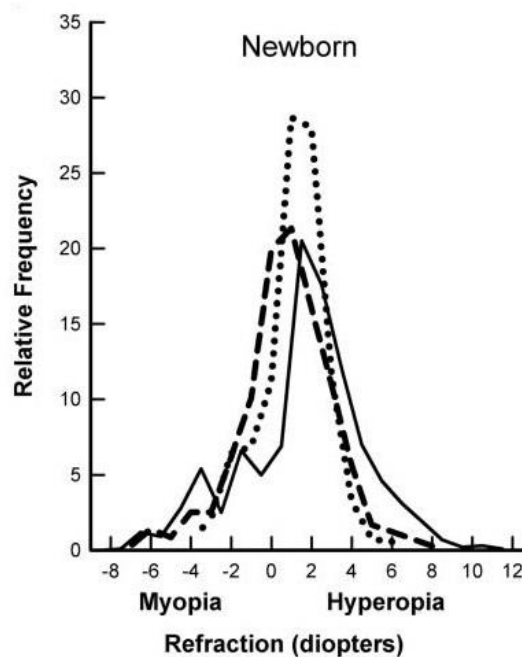


Fig 4.2 - Distribuzione dell'errore refrattivo alla nascita di 3 diversi studi: linea tratteggiata, Cook & Glasscock⁽⁴³⁾, linea continua, Goldschmidt⁽⁴⁴⁾ e linea punteggiata, Zonis & Miller⁽⁴⁵⁾.

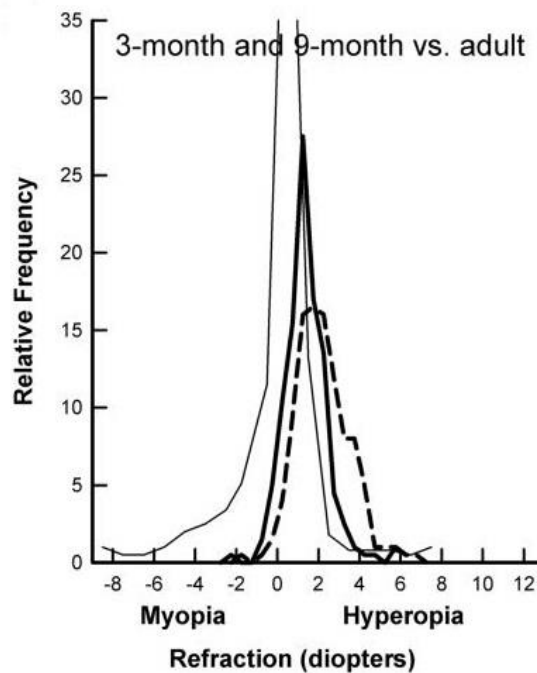


Fig. 4.3 - distribuzione dell'errore refrattivo a 3 mesi (linea tratteggiata) e 9 mesi dalla nascita (linea continua in grassetto) da Mutti et al.⁽⁴⁶⁾, confrontata con la distribuzione di un adulto (linea continua sottile)⁽⁴⁷⁾.

4.2.2 *Miopia da deprivazione visiva (FDM, Form-Deprivation Myopia)*

Nel corso delle loro indagini sugli effetti di esperienza visiva anormale sullo sviluppo del cervello, Hubel et al.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾ (1962-1976), hanno osservato che la chiusura chirurgica delle palpebre, una procedura impiegata per privare un animale della visione spaziale, produceva miopia assiale nelle scimmie neonate. Questa fortuita ma fondamentale scoperta ha portato allo sviluppo del primo modello animale veramente utile. Successivamente il fenomeno della FDM ha aiutato a stabilire il ruolo della visione nello sviluppo refrattivo, definendo le caratteristiche operative del meccanismo "dipendente dalla vista" che influenza la crescita oculare. Questo definisce i cambiamenti dell'anatomia oculare associati ai cambiamenti dello stato refrattivo indotti dalla visione e identifica cambiamenti funzionali nella retina, corioide e sclera portando alla nostre attuali comprensioni e teorie dei meccanismi cellulari e biochimici sul controllo della crescita oculare.

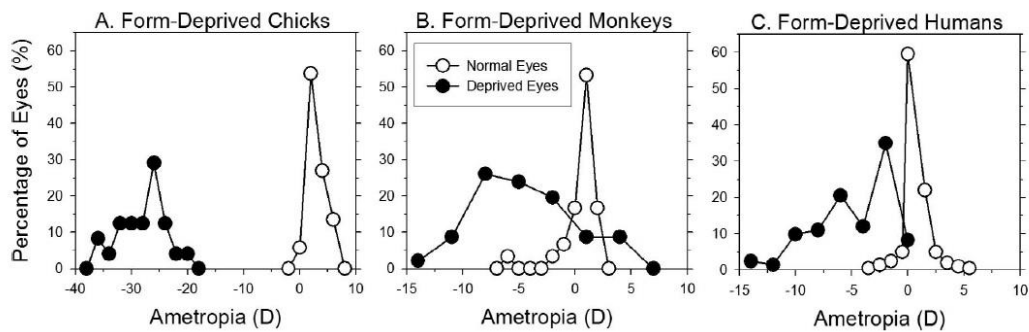


Fig. 4.4 - Distribuzione dell'errore refrattivo per occhi normali (cerchi vuoti) e occhi con deprivazione visiva (cerchi pieni) di polli⁽⁴¹⁾, macachi⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ e umani⁽⁵⁵⁾.

La *figura 4.4* mostra chiaramente lo spostamento della distribuzione dell'errore refrattivo verso la miopia per i soggetti sottoposti a deprivazione visiva. La privazione è stata prodotta nei pulcini utilizzando lenti opaline; i dati sono stati ottenuti dopo 28 o 42 giorni di età. Nelle scimmie la privazione della visione è stata prodotta dalla chiusura chirurgica delle palpebre; i dati sono stati ottenuti in intervalli di età e durata delle privazioni. La privazione della visione nei bambini si è verificata a causa di condizioni (emangioma e ptosi palpebrale) che interferivano con una chiara immagine retinica.

In diversi modelli sperimentali il risultato primario risulta essere l'incremento della lunghezza assiale principalmente dovuto alla camera vitrea insieme all'assottigliamento della coroide e delle fibre della sclera. Solo pochi studi riportano cambiamenti nella curvatura corneale e spessore del cristallino a causa della deprivazione visiva.

4.2.3 *Recupero della FDM*

I giovani animali di diverse specie, dopo aver rimosso la lente opalina utilizzata per la deprivazione visiva monoculare, hanno mostrato una rapida e sistematica riduzione della anisometropia sperimentale miopica indotta, principalmente dovuta alla riduzione della miopia nell'occhio originariamente deprivato⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

Mentre i meccanismi non visivi (geni) che sono sensibili alla forma complessiva dell'occhio⁽⁶⁰⁾ possono contribuire al recupero da FDM, il fatto che correggendo la miopia indotta da deprivazione con lenti negative impedisca il recupero,

conferma che il meccanismo “dipendente dalla visione” relativo allo stato refrattivo dell’occhio ne regola sia la crescita che l’emmetropizzazione⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾.

Il recupero da FDM proviene primariamente come risultato dei cambiamenti del tasso di allungamento della camera vitrea. Rimuovendo la lente opalina dai giovani animali con FDM monoculare si provoca un defocus miopico nell’occhio trattato e si produce una drastica riduzione della camera vitrea. A causa del modo in cui il recupero dalla miopia sperimentale indotta è ottenuto, l’abilità di un dato animale di recuperare dipenderà molto dal grado di miopia e dall’età in cui la deprivazione visiva viene rimossa⁽⁶³⁾.

La *figura 4.5* compara l’andamento dell’ametropia, dell’anisometropia e della lunghezza della camera vitrea tra l’occhio trattato e quello non trattato evidenziando il recupero da FDM nel Macaco Rhesus alla rimozione della lente opalina dall’occhio trattato

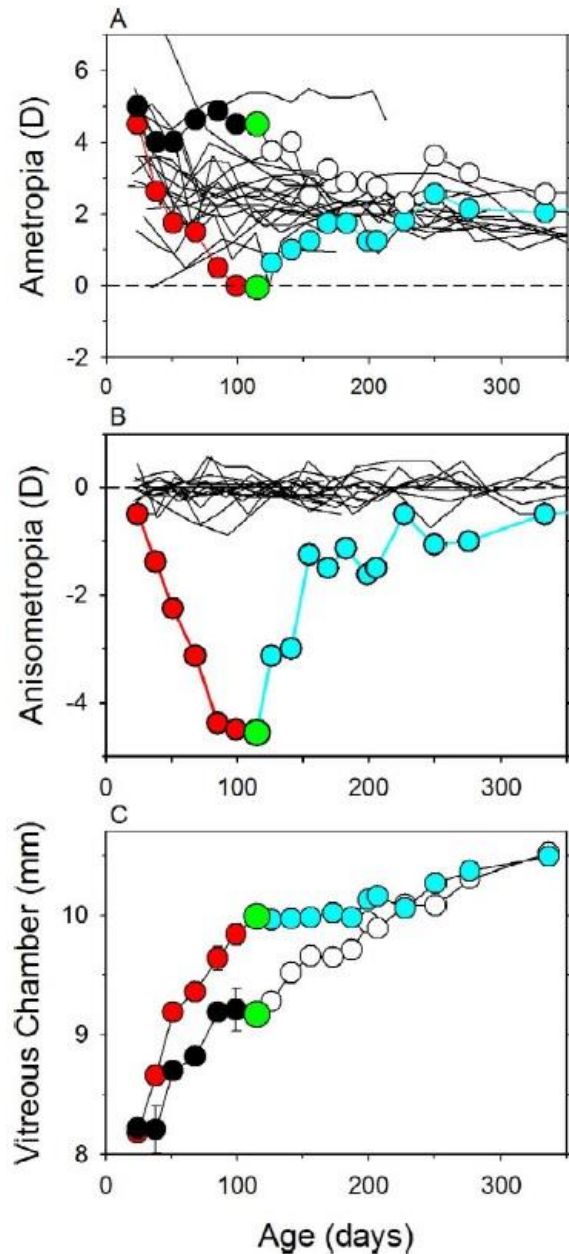


Fig. 4.5 - Esempio di recupero da FDM nel Macaco Rhesus

- Equivalente sferico dell'errore refrattivo in funzione dell'età per l'occhio trattato (simboli rossi e ciano) e del controlaterale di controllo (simboli bianchi e neri)
- Anisometropia dello stesso animale in funzione dell'età
- Profondità della camera vitrea in funzione dell'età per l'occhio trattato (simboli rossi e ciano) e del controlaterale di controllo (simboli bianchi e neri).

I simboli rossi e neri indicano il periodo del trattamento. I simboli verdi più grandi indicano l'esordio del periodo di recupero. I simboli di colore bianco e ciano indicano il periodo di recupero. Le linee continue in alto nel grafico B sono i dati di anisometropia dei macachi di controllo non trattati.

4.2.4 Compensazione del defocus indotto da lente (LIM, Lens induced Myopia) (LIH, Lens induced Hyperopia)

Il test più rigoroso e clinicamente rilevante per ipotizzare che la crescita oculare e lo sviluppo refrattivo sono attivamente regolati dal defocus è stato fornito da studi che utilizzavano lenti per alterare lo stato di rifrazione effettivo dell'occhio. Lo studio originale di Schaeffel et al.⁽⁶⁴⁾ fu il primo a dimostrare che gli occhi dei giovani pulcini che indossavano occhiali con lenti positive o negative compensate adeguatamente per imporre un defocus, si emmetropizzavano andando verso il defocus imposto dal trattamento della lente. Specificatamente, ponendo una lente negativa di fronte ad un occhio emmetrope che simula quindi un'ipermetropia, l'occhio tende ad allungarsi andando ad eliminare il defocus ipermetropico, quindi si miopizza.

Nell'altro caso una lente positiva di fronte ad un occhio emmetrope produce defocus miopico sulla retina, e porta all'inibizione della crescita dell'occhio accorciando l'occhio e facendolo diventare ipermetropico in modo da ristabilire uno stato refrattivo emmetropico attraverso la lente. Questo dimostra che l'occhio può rilevare il segnale di defocus ed alterare la sua crescita nella direzione appropriata per eliminare sia il defocus miopico che ipermetropico⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾.

La *figura 4.6* mostra chiaramente comparando diverse specie, come il variare del potere della lente utilizzata per il trattamento modifichi di conseguenza il potere dell'ametropia. Lenti positive portano ad un accorciamento del bulbo causando una ametropia ipermetropica mentre lenti negative creano un allungamento del bulbo con conseguente ametropia miopica.

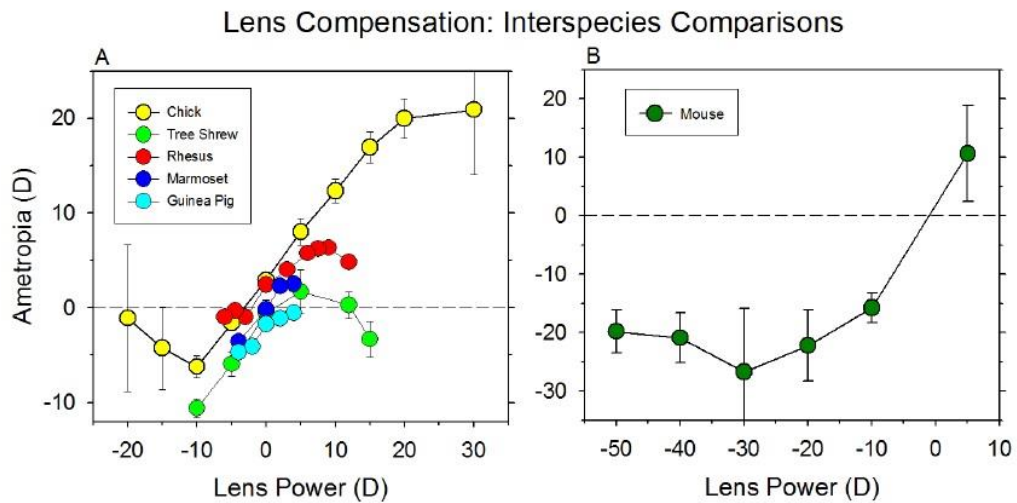


Fig. 4.6 - Compensazione da defocus retinico indotto da lente per diverse specie: (A) polli⁽⁶⁷⁾, toporagno⁽⁶⁸⁾, marmosetta⁽⁶⁹⁾, macaco rhesus⁽⁷⁰⁾, porcellino d'india⁽⁷¹⁾ e (B) Topo⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. L'ametropia media ottenuta alla fine del periodo di porto della lente rappresentata in funzione del potere della lente del trattamento.

4.3 Meccanismi alla base dell'esperienza visiva nello sviluppo oculare

Le indagini sui circuiti neurali che mediano l'emmetropizzazione hanno impiegato strategie di riduzione nel tentativo di identificare i componenti critici nel processo che trasforma i segnali visivi in segnali molecolari che influenzano la crescita dell'occhio. Si presumeva che se un componente del sistema visivo fosse stato essenziale per l'emmetropizzazione, inattivarlo o eliminarlo avrebbe dovuto prevenire o alterare il sistema di trattamento ottico influenzando lo sviluppo refrattivo. Questa serie di ricerche che hanno coinvolto più laboratori e diverse specie di animali, hanno portato a una delle più interessanti scoperte legate all'emmetropizzazione, in particolare ai meccanismi dominanti visione-dipendenti che regolano la crescita dell'occhio.

Le seguenti manipolazioni sperimentali non sono riuscite a prevenire gli errori refrattivi indotti dai cambiamenti visivi.

-1- Rimozione chirurgica bilaterale della corteccia striata nelle scimmie con deprivazione visiva di forma (con conseguente cecità percettiva ed eliminazione del ruolo potenziale della corteccia visiva)⁽⁷⁵⁾.

-2- Recisione chirurgica del nervo ottico nelle scimmie con deprivazione visiva di forma⁽⁷⁵⁾ e nei pulcini con deprivazione visiva di forma, lenti positive e negative⁽⁶⁰⁾⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ e pulcini con recupero dalla FDM⁽⁷⁹⁾.

-3- Blocco farmacologico dei potenziali d'azione delle cellule ganglionari della retina per mezzo della tetrodotossina nei topo-ragno⁽⁸⁰⁾.

-4- Deafferentazione (interruzione o eliminazione) sensoriale mediante sezionamento del nervo trigemino nelle scimmie con deprivazione visiva di forma⁽⁷⁵⁾.

Nel complesso, i risultati ottenuti dimostrano che i meccanismi neurali della retina possono rilevare la presenza di sfocatura e generano segnali che alterano la crescita assiale in modo da eliminare gli errori ottici. Possiamo riassumere questi meccanismi nel modo seguente:

- i meccanismi dominanti dipendenti dalla visione che regolano la crescita dell'occhio e lo sviluppo refrattivo si trovano interamente all'interno dell'occhio ed operano in modo locale e selettivo.

- Gli studi dimostrano che l'eliminazione delle afferenze primarie del sistema simpatico e parasimpatico all'occhio (e i loro processi fisiologici associati, come l'accomodazione) non elimina i cambiamenti indotti dalla visione nello sviluppo rifrattivo.

- Inoltre, la paralisi farmacologica dell'accomodazione non impedisce la FDM o la compensazione delle lenti nei pulcini⁽⁸¹⁾ e la stimolazione farmacologica dell'accomodazione non previene la FDM nelle scimmie⁽⁷⁵⁾.

- L'atto di accomodare, specificatamente l'attività dei muscoli ciliari, non è essenziale per la regolazione visiva della crescita oculare.

- Nel complesso, i risultati sopra descritti dimostrano che i meccanismi neurali nella retina possono rilevare la presenza di sfocatura e generare segnali che alterano la crescita assiale in modo da eliminare gli errori ottici.

- Un'altra caratteristica chiave associata al processo di emmetropizzazione è che i meccanismi operano in modo locale, regionale e selettivo sulla retina.

Le figure 4.7 e 4.8 mostrano come la completa o parziale deprivazione visiva modifichino in modo differente l'allungamento della camera vitrea, dimostrando

di operare in modo selettivo e locale sulla retina. È difficile spiegare come l'atto dell'accomodazione possa produrre un cambiamento di forma e di errore refrattivo in una sola regione dell'occhio.

Full-Field Form Deprivation

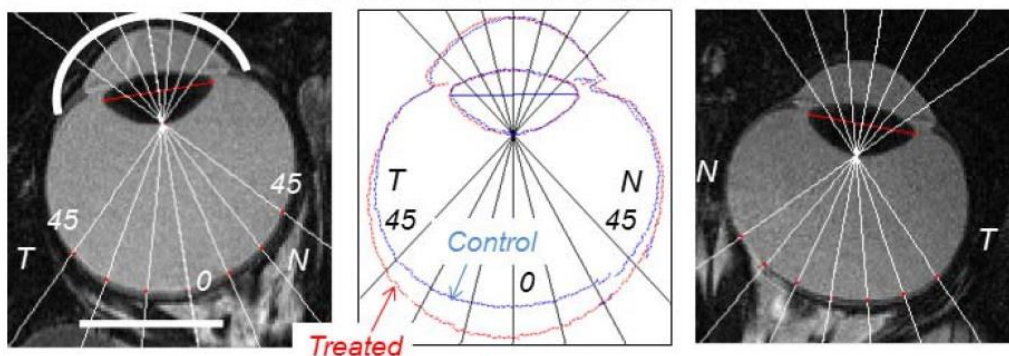


Fig. 4.7 – Immagini di risonanza magnetica (MRIs) di occhi di un macaco con completa deprivatione visiva⁽⁸²⁾. L'allungamento della camera vitrea è uniforme e distribuito su tutta la retina.

Nasal-Field Form Deprivation

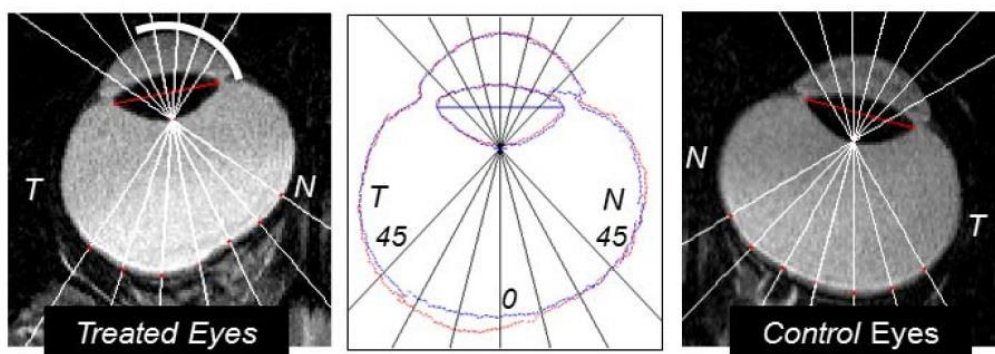


Fig. 4.8 – Immagini di risonanza magnetica (MRIs) di occhi di un macaco con parziale deprivatione visiva⁽⁸²⁾. Con la sola deprivatione del campo visivo nasale l'allungamento della camera vitrea è ristretto ad una parte di retina tempiale

4.4 Effetto del defocus imposto sulla retina periferica

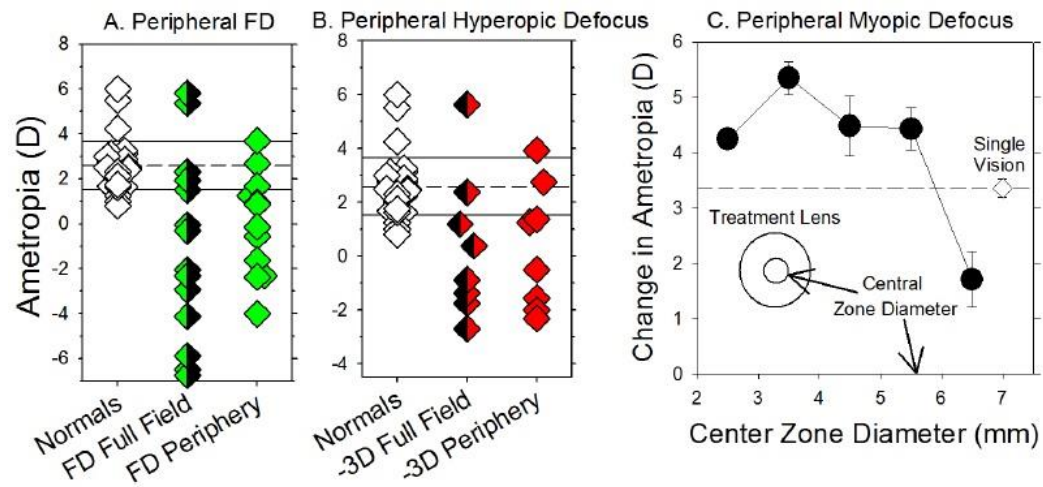


Fig. 4.9 – “A” e “B”, confronto dell’ametropia risultante rispetto al gruppo di controllo dopo trattamento con lenti a campo pieno deprivato o con visione da apertura circolare centrale. “C”, influenza del diametro dell’apertura centrale sull’effetto del defocus periferico

Nella figura 4.9 i grafici “A” e “B” mostrano l’equivalente sferico della correzione ottenuta all’età corrispondente alla fine del trattamento per le scimmie di controllo (rombi vuoti bianchi) e scimmie con lente opalina “A”⁽⁸³⁾ o una lente di -3.00 dt “B”⁽⁸⁴⁾. I rombi pieni sia rossi che verdi rappresentano scimmie che indossano lenti con un’apertura centrale circolare che fornisce una visione centrale da 24° a 32°. A scopo comparativo i rombi mezzi pieni rappresentano scimmie che hanno indossato lenti intatte sia opaline che -3.00 dt alterando la visione per tutto l’intero campo visivo. La linea tratteggiata orizzontale rappresenta l’errore medio refrattivo delle scimmie di controllo; la linea continua delinea un’area di +/-1.00 dt attorno alla media di controllo. Il grafico “C” mostra il cambiamento dell’errore refrattivo prodotto sui pulcini trattati con lenti di +5.00 dt che hanno aperture centrali di vari diametri e permettono una visione centrale senza restrizioni⁽⁸⁵⁾. All’aumentare del diametro centrale diminuisce l’effetto del defocus periferico.

In “A” e “B” sia la deprivazione di forma che il defocus ipermetropico producono miopia assiale centrale. Il grado e la media della miopia prodotta sono stati simili tra lenti a campo pieno e con campo visivo centrale ridotto.

4.5 Controllo della risposta dell'errore refrattivo (Feedback Control of Refractive error)

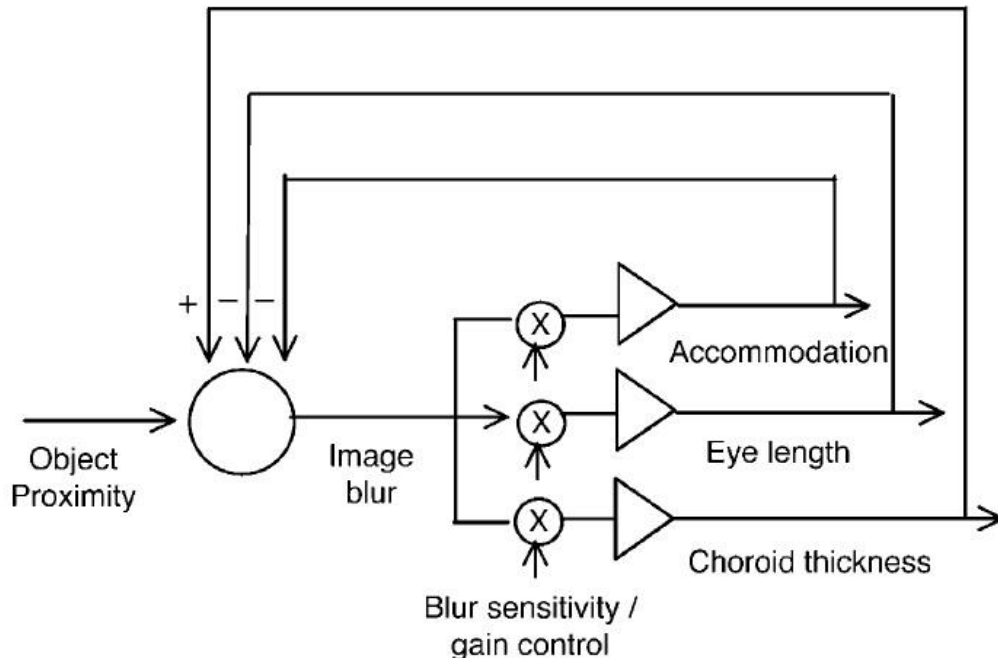


Fig. 4.10 – Schema che riassume il controllo della risposta all'errore refrattivo⁽³⁰⁾.

Quando guardiamo un oggetto da vicino, per compensare la visione sfuocata possono agire 3 meccanismi come in *figura 4.10*, tra i quali il principale è certamente l'accomodazione, un meccanismo molto rapido che dà un segnale di feedback negativo e va ad agire sulla sfocatura eliminandola. Realmente possiamo avere anche altri due segnali molto importanti che sono quelli che sarebbero implicati nel cambiamento strutturale. Il primo è lo spessore della coroide, la prima struttura anatomica che risponde al cambiamento di defocus, può quindi stringersi assottigliandosi oppure inspessirsi allargandosi. La coroide si inspessisce e sposta il piano retinico verso il vitreo se la sfocatura è di tipo miopico, mentre si assottiglia e sposta il piano retinico verso la sclera se la sfocatura è di tipo ipermetropico. Abbiamo infine un cambiamento molto più lento della lunghezza oculare. Alla fine di questi aggiustamenti, o molto veloci accomodativi, o mediamente veloci nel giro di ore e di giorni della coroide

causano un cambiamento strutturale nella matrice extracellulare della sclera che produce un cambiamento strutturale totale.

4.6 Ruolo dell'aberrazione cromatica longitudinale e dell'accomodazione

I dati sperimentali suggeriscono che i segnali derivati dall'aberrazione cromatica longitudinale (LCA) forniscano indicazioni direzionali per l'accomodazione⁽⁸⁶⁻⁹⁰⁾ e vi sono prove crescenti che la stessa cosa valga per l'emmetropizzazione.

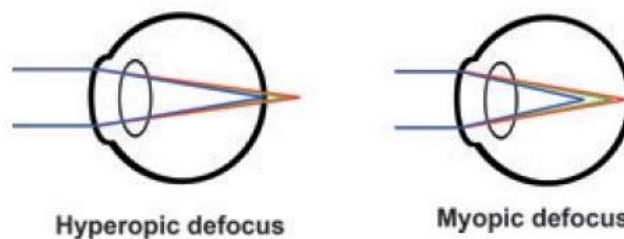


Fig. 4.11 – Defocus causato dall'aberrazione cromatica longitudinale

Il sistema accomodativo si adatta al piano focale previsto dall'aberrazione cromatica longitudinale (LCA), accomodando maggiormente per le lunghezze d'onda lunghe (rosso) e meno per le lunghezze d'onda corte (blu) tranne che per lunghezze d'onda molto corte dove il sistema tende a sovraccomodare come se preferisse il defocus miopico della luce blu.

Nell'uomo la risposta accomodativa segue la differenza del potere refrattivo indotta dall'aberrazione cromatica longitudinale tra 480nm e 655nm con una differenza nella risposta accomodativa di 0.81 dt +/- 0.17 dt.

Tuttavia, ad oggi non esiste un consenso su come vengano utilizzati esattamente i segnali dell'aberrazione cromatica longitudinale per l'emmetropizzazione e in effetti, esperimenti che utilizzano differenti lunghezze d'onda di luce in diverse specie hanno riportato risultati differenti e difficili da conciliare. Comunque, risulta chiaro da diversi esperimenti effettuati su diverse specie che cambiando il contenuto della lunghezza d'onda visibile dell'ambiente, si possono avere

effetti significativi sulla crescita e lo stato refrattivo dell'occhio e sembra probabile che i segnali cromatici siano importanti per l'emmetropizzazione.

4.7 Ruolo intensità dell'illuminazione ambientale

Il ruolo dell'intensità della luce è diventato di recente di notevole interesse in quanto risulta collegato alla regolazione della crescita oculare. Questo è stato guidato da rapporti epidemiologici che mostrano che il tempo trascorso all'aperto protegge dallo sviluppo della miopia nei bambini⁽⁹¹⁾, supportati recentemente da risultati positivi di due test clinici separati⁽⁹²⁻⁹³⁾

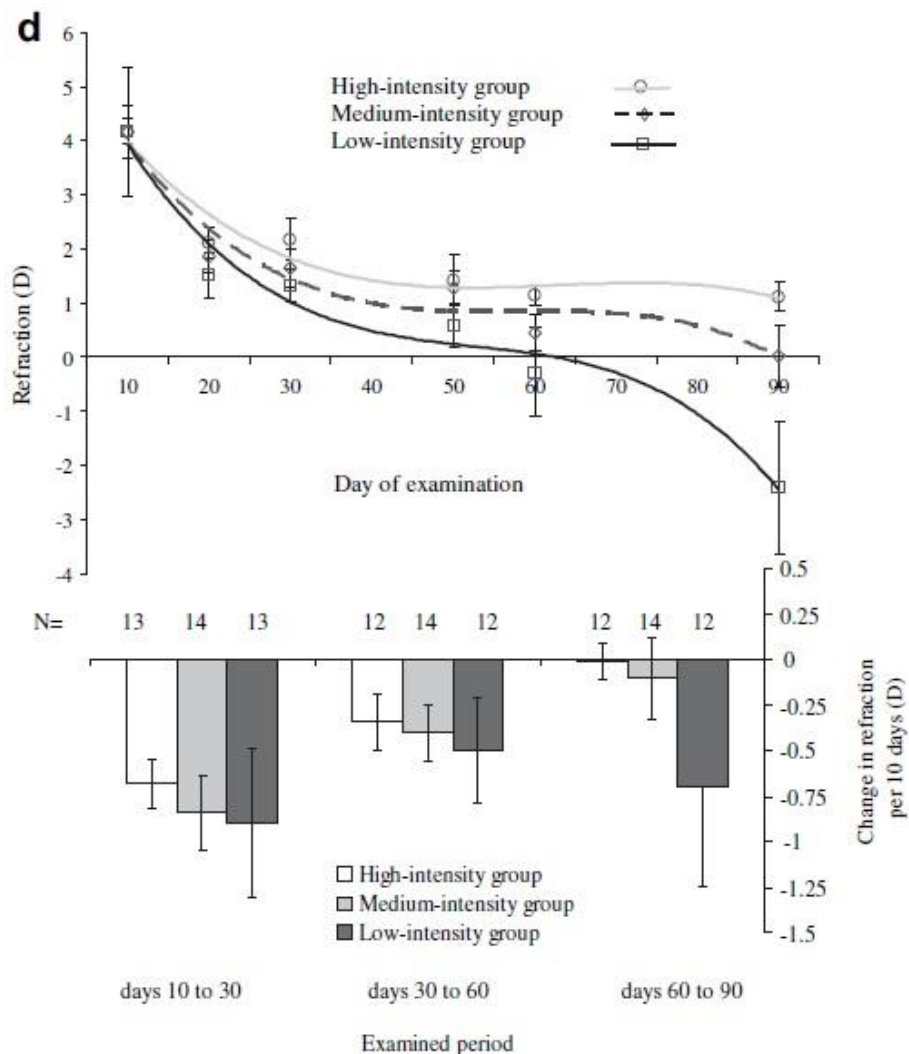


Fig. 4.12 – Andamento dell'errore refrattivo da 10 a 90 giorni in 3 gruppi di pulcini allevati rispettivamente sotto luce di alta intensità (10'000 lux), media (500 lux) e bassa (50 lux) ⁽⁹⁴⁾.

E' stato dimostrato che nei pulcini l'emmetropizzazione è sensibile all'illuminazione, con la refrazione media degli animali spostata verso

l'ipermetropia quando allevati in condizioni di luce più intensa. La *figura 4.12* dimostra che in un periodo di 90 giorni allevando pulcini sotto una luce ad alta intensità (10,000 lux) questi si mantengono in uno stato ipermetropico (+1.1 dt), rispetto a quelli allevati con luce di media intensità (500 lux) +0.03 dt. Al contrario gli animali mantenuti con una luce di bassa intensità (50 lux) mostrano uno spostamento verso la miopia con una media di -2.41 dt.

Diversi meccanismi sono stati suggeriti per spiegare gli effetti della luce intensa sulla crescita degli occhi⁽⁹⁵⁻⁹⁹⁾.

- segnali dell'aberrazione cromatica
- cambiamenti dei livelli di vitamina D indotti dagli UV
- incremento dell'attività fisica
- veloci cambiamenti locali della luminanza retinica
- risposte della pupilla
- maggiore profondità di fuoco
- contrasto più efficace
- aumento dei livelli di dopamina

4.8 Biochimica dell'emmetropizzazione e della miopia

Il pensiero corrente a proposito dei meccanismi che controllano la crescita dell'occhio è stato influenzato da studi che hanno mostrato che la regolazione visivo-dipendente della crescita può essere ristretta alle zone locali della retina ed avviene senza segnali al cervello. Questo supporta l'idea che la retina può percepire e rispondere al segnale di sfocatura avviando stimoli che si traducono in una crescita oculare alterata e in cambiamenti adattivi dello stato refrattivo.

I cambiamenti molecolari e biochimici osservati nella retina ed in diversi altri studi che mostrano cambiamenti nell'epitelio pigmentato (RPE, retinal pigment epithelium), corioide e sclera in differenti condizioni visive sperimentali hanno dato origine alla "signaling cascade theory" (*figura 4.13*), la teoria dei segnali a cascata per la crescita dell'occhio ed il controllo dello Stato refrattivo.

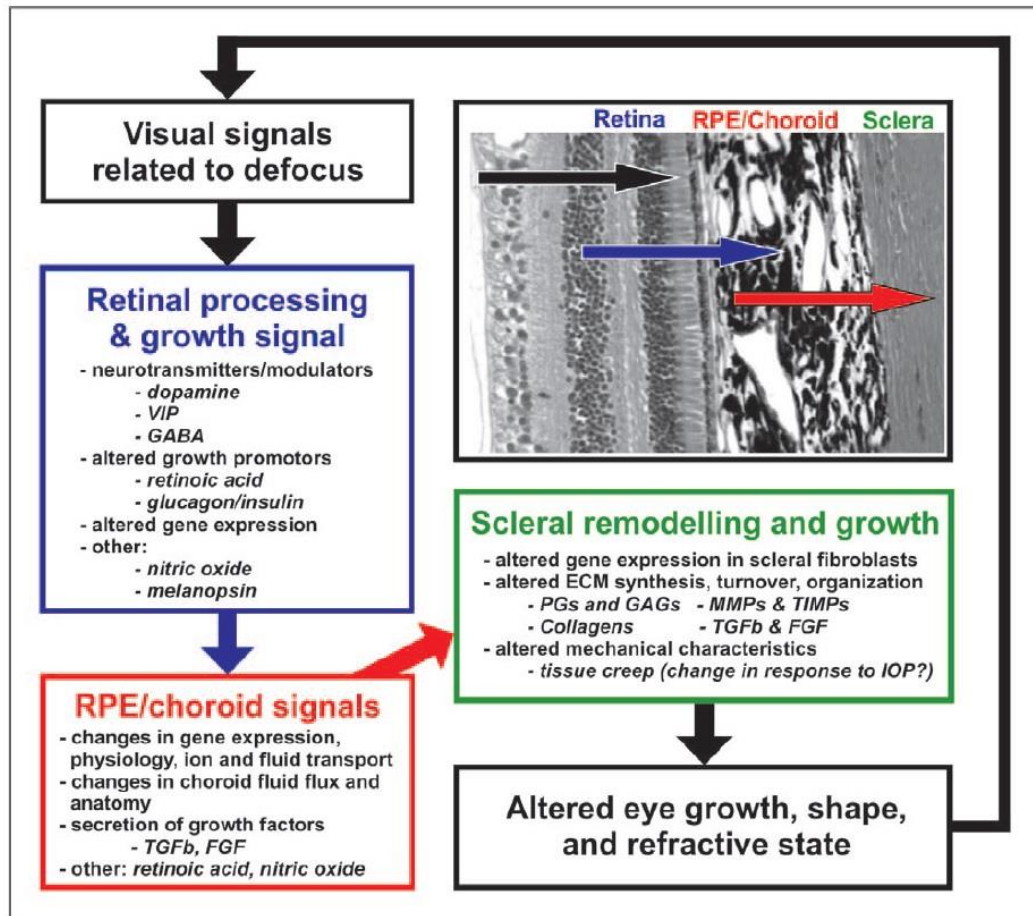


Fig 4.13 – Schematizzazione della “teoria dei segnali a cascata”, che spiega come segnali visivi collegati al defocus possono portare all’alterazione della crescita, della forma e dello stato refrattivo dell’occhio.

I presunti segnali a cascata per l’emmetropizzazione hanno inizio nella retina in risposta all’esperienza visiva e si presume portino ad un cambiamento del tasso di crescita sclerale attraverso percorsi biochimici che coinvolgono passaggi intermedi tra l’epitelio pigmentato e la coroide.

Una delle principali sostanze biochimiche è la dopamina, la principale catecolamina presente nella retina. Sono neuromediatrici a livello sinaptico, sintetizzati e rilasciati dalle cellule amacrine ed interplexiformi che hanno importanza fondamentale nella modulazione della trasmissione.

È provato che la dopamina diminuisca in corrispondenza della crescita oculare degli animali ed il suo rilascio è influenzato dal defocus.

Il rilascio della dopamina è fortemente influenzato dai livelli di luce e correlata ai ritmi circadiani, con alto rilascio durante il giorno e basso durante la notte⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

Farmaci agonisti dopaminergici⁽¹⁰³⁾ e colinergici antagonisti (muscarinici come l'atropina), inibiscono lo sviluppo di miopia indotta sperimentalmente⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾.

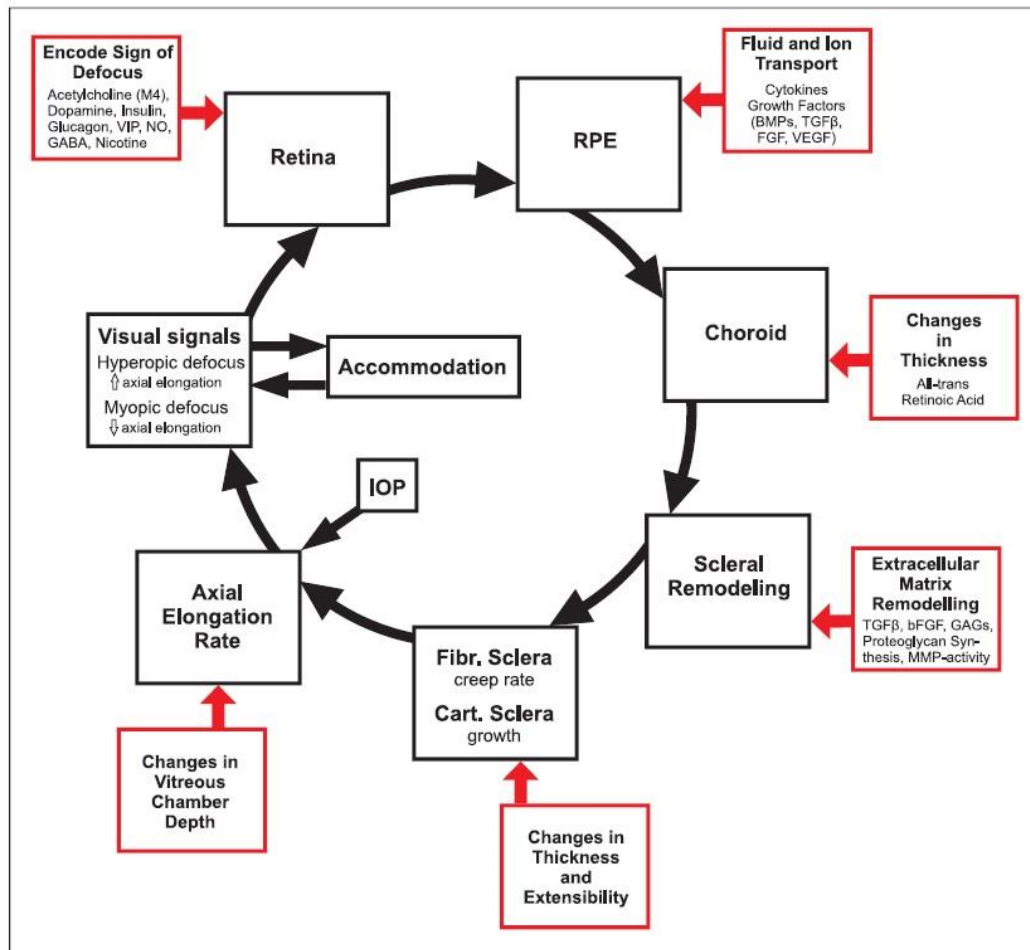


Fig. 4.14 - Modello euristico del controllo della crescita oculare regolato dalla visione e dallo stato refrattivo.

Nella *figura 4.14*, in partenza abbiamo un segnale visivo di natura ipermetropica o miopica sul quale può agire in parte l'accomodazione, questo causa delle codifiche biochimiche che vengono trasferite all'epitelio pigmentato (RPE) ed alla coroide. Questo genera un cambiamento di spessore nella coroide che a lungo termine produce un rimodellamento nella matrice extracellulare della sclera con conseguente cambiamento di spessore ed estensibilità modificando il

tasso di allungamento assiale con cambiamenti permanenti nella profondità della camera vitrea sulla quale possono agire anche fattori diversi come la pressione intraoculare (IOP)

4.9 Fattori genetici ed interazione con l'ambiente

Diversi studi sull'uomo forniscono la prova che lo sviluppo della miopia è controllato da un'interazione di fattori ambientali e genetici.

Studi sui gemelli e sulla famiglia suggeriscono che il contributo dei fattori genetici per lo sviluppo dell'errore di rifrazione può estendersi dal 50% all'80%⁽¹⁰⁸⁻¹¹³⁾.

Studi di mappatura genetica hanno identificato oltre 100 loci cromosomici legati alla miopia umana e hanno rivelato interazioni tra varianti genetiche specifiche e fattori ambientali, come il lavoro vicino e il livello di istruzione⁽³⁹⁾.

Studi sperimentali in diverse specie mostrano che lo sviluppo della miopia indotta visivamente è associata a cambiamenti su larga scala nell'espressione genica in tutti i tessuti oculari finora esaminati⁽³⁹⁾.

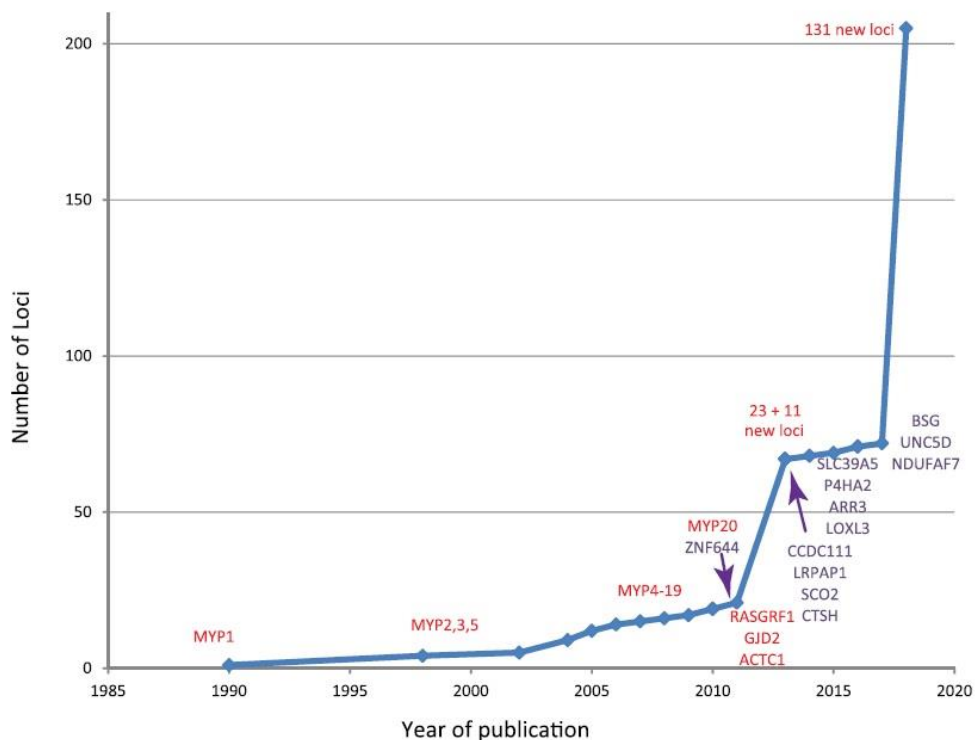


Fig. 4.15 - Andamento storico della scoperta dei geni coinvolti nel processo miopico. I geni di colore viola sono stati identificati con il sistema WES (whole exome sequencing). Gli altri loci scoperti con GWAS (genome-wide association study) sono in rosso(114).

Fin dal primo studio GWAS nel 2010, il numero dei loci associati all'errore refrattivo è incrementato drammaticamente. Recentemente oltre 500 loci sono stati associati all'errore refrattivo. I geni che risiedono all'interno di questi loci sono coinvolti in una varietà di percorsi, compresi quelli di elaborazione della luce, della fisiologia delle cellule retiniche, dei recettori di segnalazione del glutammato, di regolazione del ritmo circadiano, di trasporto della dopamina e organizzazione della matrice extracellulare.

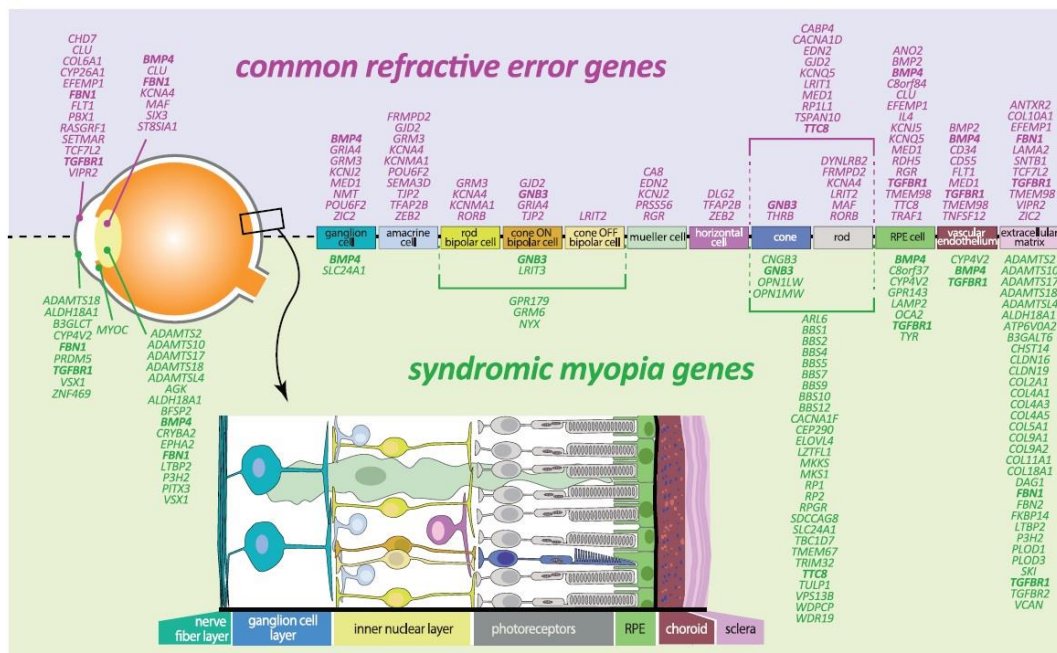


Fig. 4.16 - Vista schematica dell'espressione dei geni nell'errore refrattivo delle cellule retiniche e dei geni della miopia.

Gli errori refrattivi inclusa la miopia sono dunque causati da interazioni complesse tra fattori genetici e ambientali (lavoro prossimale, tempo trascorso all'aperto). Gli esatti meccanismi con cui questi geni funzionano con una cascata di segnali dalla retina alla sclera ed altri potenziali percorsi devono essere ancora chiariti. La previsione della miopia dai punteggi di rischio genetico sta migliorando, ma ancora non sappiamo se questa conoscenza influirà sulla pratica clinica⁽¹¹⁴⁾.

5. Prevenzione della miopia e della sua progressione

5.1 Incremento del tempo trascorso all'aperto

Molti studi (inclusi studi clinici randomizzati) hanno messo in evidenza il ruolo di protezione dell'aumento del tempo trascorso all'aperto per la prevenzione della miopia. Una meta-analisi riporta che ogni ora in più trascorsa all'aperto alla settimana riduce il rischio di insorgenza della miopia del 2%⁽¹¹⁵⁾. La probabilità di diventare miope è ridotta di circa un terzo se il tempo trascorso all'aperto è incrementato da 0-5 ore per settimana a 14 o più ore⁽¹¹⁶⁾.

Il perché aumentare il tempo trascorso all'aperto sia un intervento di controllo della miopia non è ancora completamente chiaro. Trascorrere del tempo all'aperto senza necessariamente fare attività fisica è risultato essere un fattore protettivo. Schemi di sfocatura sulla retina da parte di strutture tridimensionali dell'ambiente sono stati proposti anche come possibile meccanismo di protezione durante le attività all'aperto⁽¹¹⁷⁾.

L'effetto protettivo dell'attività all'aperto sullo sviluppo della miopia nei bambini sembra in parte dovuto dal rilascio stimolato dalla luce di dopamina nella retina⁽¹¹⁸⁾. Anche se l'aumento del rilascio di dopamina sembrerebbe inibire l'incremento dell'allungamento assiale, l'assenza di raggi ultravioletti (UV) potrebbe provocare miopia assiale⁽¹¹⁹⁾. Inoltre, le prove che collegano il tempo all'aperto alla prevenzione della miopia sono più forti di quelle che lo collegano al rallentamento della progressione della miopia esistente⁽¹¹⁶⁾.

Studi hanno mostrato maggiore progressione della miopia durante gli inverni rispetto ad estati più luminose⁽¹²⁰⁾.

5.2 Attività da lavoro ravvicinato

Passare molte ore a scuola o applicandosi in attività da lavoro ravvicinato è causa dell'aumento delle ore trascorse al chiuso. Diversi studi hanno confermato che sia il più tempo passato a leggere ed a fare lavori ravvicinati che il meno tempo speso all'aperto sono entrambe collegati ad una più veloce progressione della miopia⁽¹²¹⁾.

Ci sono quindi forti evidenze che un minore lavoro ravvicinato e più attività all'aperto producano una protezione contro lo sviluppo della miopia nell'occhio umano

5.3 Illuminazione degli interni

Una recente studio ha riportato che il tempo trascorso con un'intensità luminosa >3000 lux è un fattore protettivo dalla miopia⁽¹²²⁾.

Diversi studi stanno investigando se raggiungendo al chiuso i livelli di luce più simili possibili all'ambiente esterno possa ridurre l'incidenza della progressione miopica. I fattori che possono influenzare la luce naturale sono però molteplici e non riguardano solo l'intensità luminosa ma anche in modo significativo il tipo di lunghezze d'onda coinvolte che potrebbero non solo influire sulla progressione della miopia ma anche sui cicli circadiani e sull'alterazione fotochimica con danneggiamento dei fotorecettori.

5.4 Correzioni Ottiche

5.4.1 La sotto correzione della miopia

La sotto correzione della miopia attraverso l'utilizzo degli occhiali è una pratica comune da diversi anni. La teoria è di ridurre la progressione miopica diminuendo la richiesta accomodativa durante il lavoro ravvicinato. Le evidenze correnti suggeriscono che la sotto correzione non produce benefici o potrebbe addirittura essere dannosa. Diversi studi non sono riusciti a dimostrare che la sotto correzione porti ad un contenimento della progressione miopica ed anzi la strategia di sotto correggere non produce un'acuità visiva ottimale per lontano, rischiando di indurre cambiamenti comportamentali, come la riduzione delle attività all'aperto per alcuni bambini, che come sopra descritto, promuoverebbe la progressione della miopia⁽¹²³⁾.

5.4.2 Lenti oftalmiche bifocali e progressive

Le lenti oftalmiche bifocali e progressive con addizione, che permettono al portatore di vedere oggetti chiaramente in distanza e da vicino, sono state usate per cercare di ritardare la progressione miopica riducendo l'effetto accomodativo ed il lag durante il lavoro da vicino prolungato.

Gli studi con lenti progressive hanno mostrato un effetto non significativo nel ridurre la progressione miopica. (nell'ordine di 0,25 D e lunghezza assiale di - 0.12mm)⁽¹²⁴⁾.

Cheng et al. hanno riscontrato, dopo uno studio di 3 anni, che le lenti bifocali Executive diminuiscono la progressione miopica dal 39 fino al 51% se costruite con prismi base nasale e provate su gruppi di bambini con veloce progressione miopica. Per bambini con basso lag accomodativo le lenti bifocali prismatiche possono avere un grosso beneficio⁽¹²⁵⁾.

5.4.3 Lenti oftalmiche correttive a defocus periferico

Lenti oftalmiche asferiche inizialmente sviluppate per ridurre il defocus periferico non hanno portato ad una significativa diminuzione dell'indice di progressione miopica. Le nuove lenti oftalmiche sviluppate chiamate Defocus Incorporated Multiple Segment (DIMS), hanno riscontrato una significativa riduzione della progressione miopica e dell'allungamento assiale nei bambini miopi con un ben tollerato adattamento. Le lenti DIMS (*FIGURA 5.1*) sono lenti oftalmiche di costruzione in materiale plastico con una zona ottica centrale per la correzione dell'errore refrattivo di 9mm di diametro, utilizzata per correggere il difetto di refrazione per distanza e con una zona anulare che include segmenti multipli tondi di circa 1mm di diametro con un potere di +3.50 diottrie.

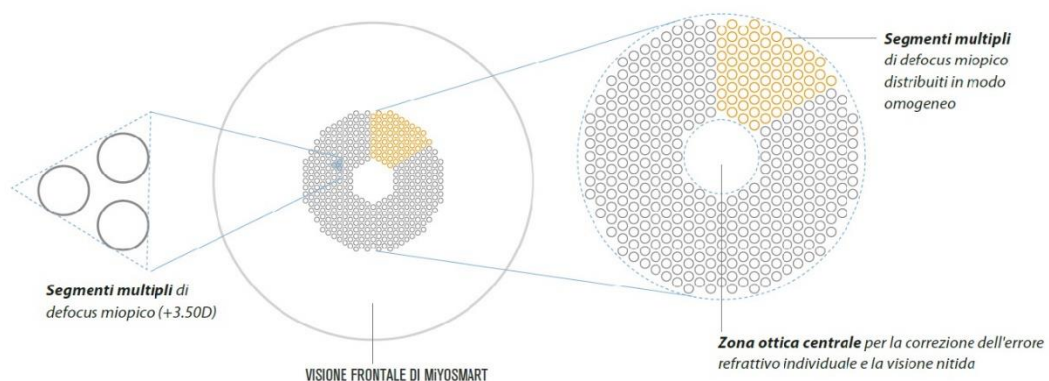


Fig. 5.1 – Schematizzazione dei segmenti multipli di defocus nella lente DIMS e relativa zona ottica centrale.

Questo tipo di design ottico permette simultaneamente una chiara visione centrale ed introduce sulla periferia della retina un defocus miopico. In una recente pubblicazione di uno studio clinico randomizzato doppio ceco di due anni su 160 bambini miopi cinesi con età compresa tra 8 e 13 anni, la media della progressione miopica durante i 2 anni è stata meno nel gruppo con occhiali con lenti DIMS (-0.41 ± 0.06 dt) rispetto al gruppo di controllo che calzava invece occhiali con lenti mono focali (-0.85 ± 0.08 dt). Progressione della miopia inferiore del 52%. Anche la media della lunghezza assiale è risultata essere più bassa nel gruppo DIMS rispetto al gruppo con lenti mono focali (0.21 ± 0.02 mm vs. 0.55 ± 0.02 mm). Rallentamento significativo della lunghezza dell'asse del 62%⁽¹²⁶⁾.

Altre lenti oftalmiche con design differenti come le Zeiss MyoVision hanno mostrato minor efficacia⁽¹²⁷⁾.

Al meeting annuale ARVO 2021 (The Association fo Research and Vision and Ophthalmology) sono stati presentati i risultati di uno studio prospettico randomizzato e in doppio ceco di 2 anni di una lente asferica con tecnologia H.A.L.T. -Highly Aspherical Lenslet Target.

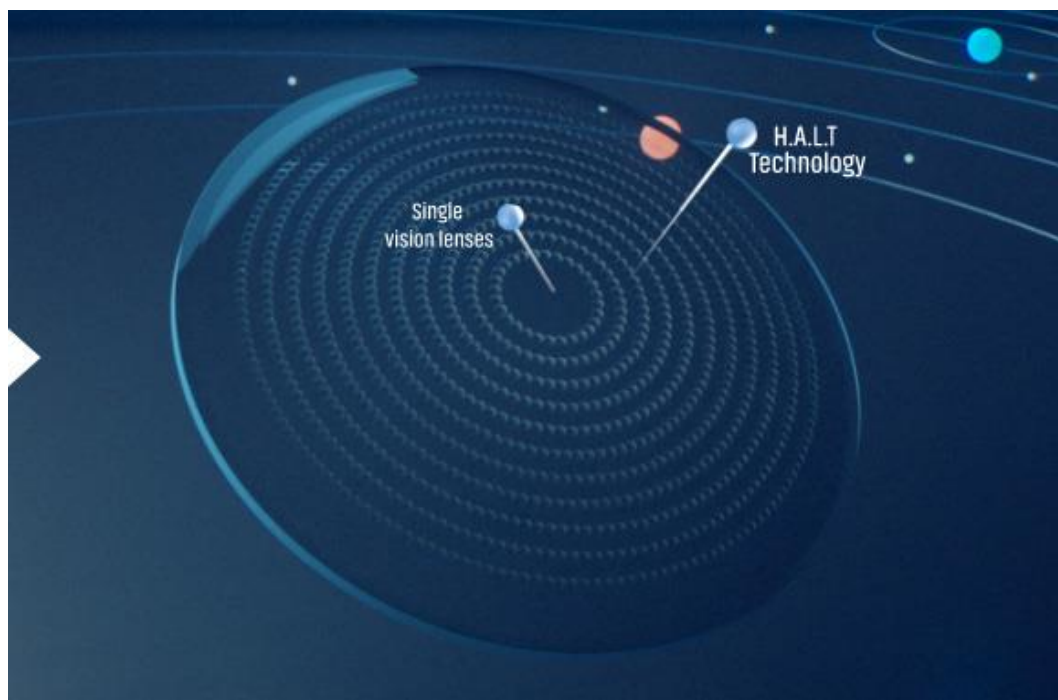


Fig. 5.2 - Schematizzazione delle 1021 microlenti distribuite su 12 anelli di defocus nella lente H.A.L.T. e relativa zona ottica centrale.

La lente (*figura 5.2*) consiste in una zona ottica centrale per la correzione dell'errore ottico refrattivo e di una costellazione di 1021 microlenti distribuite su 12 anelli. La caratteristica della lente è di creare un volume di segnale di fronte alla retina per aiutare a ridurre l'allungamento dell'occhio ed aiutare a controllare la progressione miopica. Lo studio annuncia una media della riduzione della miopia del 67% che dovrà comunque essere verificato con peer review dagli specialisti del settore.

5.4.4 Lenti a contatto morbide convenzionali (SCL, soft contact lenses)

Non esistono evidenze sostanziali in letteratura che l'uso convenzionale di lenti a contatto morbide porti a una progressione della miopia più lenta o più veloce rispetto all'uso degli occhiali^{(123) (128)(129)}.

5.4.5 Lenti a contatto Rigide Gas permeabili (RGP, rigid gas permeable)

In alcuni studi, è stato riportato che le lenti rigide gas permeabili rallentano la progressione della miopia nei bambini⁽¹³⁰⁾, ma studi più recenti e ben progettati hanno mostrato che l'uso di queste lenti non ha avuto alcun impatto sull'allungamento assiale e che l'apparente controllo della progressione miopica osservata con lenti RGP era probabilmente indotto da un appiattimento corneale temporaneo⁽¹³¹⁾.

5.4.6 Lenti a contatto morbide bifocali/multifocali (BFSC/MFSC)

Le lenti a contatto morbide bifocali spesso prevedono una zona ottica centrale con il fuoco per lontano e anelli periferici con addizione per il vicino, così da creare un defocus periferico miopico. In questi modelli, la regione periferica della lente ha un potere maggiormente positivo, creato da un aumento graduale verso la periferia (design progressivo) o da zone distinte (design ad anello concentrico). I design ad anello concentrico mostrano un migliore controllo sull'allungamento assiale rispetto ai design progressivi⁽¹²³⁾. In un recente studio randomizzato controllato di 3 anni, con lenti MiSight, una lente a contatto con design multi-zona, il cambiamento dell'equivalente sferico dell'errore refrattivo è stato di -0.51 ± 0.64 dt nel gruppo di studio con MiSight contro -1.24 ± 0.61 dt nel gruppo di controllo che indossava lenti a contatto mono focali Proclear

(con una riduzione del 59%). Similmente la crescita assiale dell'occhio è stata di 0.30 ± 0.27 mm contro 0.62 ± 0.30 mm con una riduzione del 52%⁽¹³²⁻¹³³⁾.

Sulla base dei risultati dello studio di 3 anni randomizzato in doppio cieco la Food and Drug Administration statunitense ha approvato le lenti a contatto multifocali monouso ad uso quotidiano disponibili in commercio (MiSight; CooperVision Inc., Lake Forest, CA, USA) per l'uso nel rallentare la progressione della miopia nei bambini.

Il recente studio clinico randomizzato multicentrico di 3 anni BLINK (Bifocal Lenses in Nearsighted Kids) ha utilizzato lenti a contatto con una correzione centrale per la miopia e nelle zone concentriche periferiche un'addizione alta (+2.50 dt) o media (+1.50 dt). Queste lenti sono state confrontate con le lenti a contatto monofocali convenzionali.

Le lenti a contatto ad alto potere aggiuntivo hanno rallentato la progressione della miopia di 0.46 dt e la crescita dell'occhio di 0.23 mm rispetto alle lenti a contatto mono focali tradizionali mentre quelle a medio potere aggiuntivo di 0.16 dt e la crescita dell'occhio di 0.07 mm⁽¹³⁴⁾.

Le lenti a contatto morbide multifocali rallentano la progressione miopica e la crescita dell'occhio, ma rimangono domande su come ottimizzare la distribuzione del potere refrattivo per massimizzare il rallentamento della progressione miopica senza impattare sulla visione funzionale.

5.4.7 Lenti per ortocheratologia (ortho-K)

Ortho-K è una tecnica per cui lenti a contatto gas permeabili a geometria inversa appositamente progettate vengono indossate durante la notte per rimodellare la cornea appiattendone il centro. Siccome la superficie corneale riesce a mantenere il modellamento ottenuto per almeno il giorno successivo, ortho-K viene utilizzata per correggere difetti refrattivi miopici senza la necessità di indossare occhiali o lenti a contatto durante la giornata. L'effetto è dovuto alla ridistribuzione delle cellule degli strati dell'epitelio corneale portando ad un assottigliamento corneale centrale. Successivi studi condotti principalmente su adolescenti hanno dimostrato che l'ortocheratologia può in aggiunta rallentare la miopia dovuta all'allungamento oculare.

Due studi randomizzati il “Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO)⁽¹³⁵⁾ ed il “HM-PRO study by Charm and Cho”⁽¹³⁶⁾ hanno rivelato che l’allungamento assiale sarebbe ridotto dal 43% al 63%. La riduzione è stata più pronunciata nei bambini miopi più giovani e a progressione più rapida (età 7–8 anni: 20% vs. 65% progressione [gruppo di controllo]) rispetto a bambini più grandi (età 9–10 anni: 9% vs. 13% progressione [gruppo di controllo])⁽¹³⁵⁾ “Orthokeratology to Control Myopia Progression: A Meta-Analysis”⁽¹³⁷⁾ riporta che il cambiamento della lunghezza assiale nel gruppo ortho-k era di 0.27mm ed inferiore al gruppo di controllo. La progressione miopica è stata ridotta approssimativamente del 45%.

Si può quindi riassumere che l’effetto complessivo del trattamento sia attorno al 50%, è stato anche dimostrato che l’ortocheratologia induce spostamenti miopici dell’errore refrattivo periferico su tutti i meridiani⁽¹³⁸⁾ che consiste nella principale ipotesi di riduzione della progressione miopica sebbene non si possa escludere un ruolo delle aberrazioni di ordine superiore.

5.5 Trattamenti farmacologici

Nel primo studio randomizzato controllato con placebo del 1989, Yen e colleghi⁽¹³⁹⁾, con l’utilizzo di atropina per il controllo della progressione miopica riscontrarono che la progressione era meno marcata nel gruppo con l’applicazione di gocce oculari di atropina all’1% per un anno (progressione di -0.22 dt), seguito dal gruppo con applicazione di gocce oculari di ciclopentolato 1% (-0,58 dt) e del gruppo con applicazione di gocce placebo (-0,91 dt). A causa di fotofobia e della sfocatura alla distanza ravvicinata come effetti collaterali gravi, i risultati dello studio non furono tradotti nella pratica clinica.

Dieci anni più tardi, Shih e colleghi⁽¹⁴⁰⁾, con uno studio randomizzato controllato trovarono che la progressione della miopia dopo due anni era meno pronunciata in un gruppo di studio con gocce di atropina allo 0.5% (-0.04 dt), seguito da un gruppo con atropina allo 0.25% (-0.45 dt) ed un gruppo con 0.1% (-0.47 dt). Il limite dello studio fu la mancanza di biometria per la misurazione della lunghezza assiale e di un gruppo placebo di controllo.

Nello studio ATOM In the ATOM (Atropine for the Treatment of Childhood Myopia)-1 Study, condotto da Chua e colleghi⁽¹⁴¹⁾ nel 2006, la media della progressione miopica fu significativamente più bassa nel gruppo con atropina all' 1% (-0.28 dt) rispetto al gruppo di controllo con placebo (-1.20 dt). La lunghezza assiale misurata ecograficamente è rimasta praticamente invariata nel gruppo di studio con 1% di atropina (-0.02 mm), rispetto ad un significativo allungamento assiale nel gruppo di controllo placebo (0.38 mm). Queste differenze hanno determinato fino ad una riduzione del 77% della progressione media della miopia in due anni di trattamento. Il limite dello studio fu che l'alta concentrazione di atropina causava un marcato effetto "rebound" dopo la sospensione del trattamento⁽¹⁴²⁾. Ad un anno dalla sospensione del trattamento la miopia progredì di -1.14 dt nel gruppo di studio e di -0.39 dt nel gruppo di controllo. In altri studi randomizzati e controllati, le concentrazioni di atropina allo 0,5% o 1% sono state associate ad un elevato controllo della progressione miopica ma con un tasso relativamente alto di effetti collaterali, vale a dire midriasi e riduzione dell'ampiezza accomodativa.

Successivamente lo studio ATOM2 pubblicato nel 2012 ha rilevato che basse concentrazioni di gocce di atropina come 0.5%, 0.1% e 0.01% erano associate in due anni ad una progressione di -0.30 dt, -0.38 dt e -0.49 dt rispettivamente, con un allungamento assiale di 0.27 mm, 0.28 mm e 0.41 mm⁽¹⁴³⁾. Gli effetti collaterali di queste concentrazioni di atropina erano un incremento del diametro pupillare di 3.11 mm, 2.42 mm e 0.91 mm

Rispettivamente a 0.5%, 0.1% e 0.01% e la riduzione dell'ampiezza accomodativa di 11.7 dt, 6.0 dt e 3.6 dt con la percentuale minore di atropina che aveva meno effetto nella riduzione dell'ampiezza accomodativa. La limitazione dello studio ATOM-2 fu la mancanza di un gruppo di controllo placebo. Bisogna considerare che il gruppo con atropina allo 0.01% dell'ATOM-2 non differiva notevolmente nell'allungamento assiale del gruppo di controllo con placebo dello studio ATOM-1 (0.41 contro 0.38 mm). Pur considerando questo e basandosi sullo studio ATOM-2, l'applicazione di 0.01%

di gocce di atropina è diventata largamente utilizzata come prevenzione medica della progressione miopica⁽¹⁴⁴⁾.

Per affrontare i limiti dello studio ATOM-2, nel 2019 è stato condotto uno studio a bassa concentrazione di atropina per il controllo della progressione miopica, the LAMP study⁽¹⁴⁵⁾. In gruppi di bambini dai 4 ai 12 anni e con un errore refrattivo miopico ≥ -1.00 dt, è stata somministrata atropina giornalmente rispettivamente di 0.05%, 0.025% e 0.01% più un gruppo di controllo placebo. Dopo un anno i gruppi hanno riscontrato un cambiamento dell'errore refrattivo rispettivamente di -0.27 dt, -0.46 dt, -0.59 dt e -0.81 dt, con un corrispondente cambiamento della lunghezza assiale di 0.20 mm, 0.29 mm, 0.36 mm e 0.41 mm.

Nel report di controllo di 2 anni dello studio LAMP, la media della progressione dell'errore refrattivo miopico è stata di 0.55 dt, 0.73 dt e 1.12 dt rispettivamente nei gruppi con atropina di 0.05%, 0.025% e 0.01% con il cambiamento della lunghezza assiale in media di 0.39 mm, 0.50 mm e 0.59 mm⁽¹⁴⁶⁾. Gli autori hanno concluso che continuando lo studio fino a due anni, l'efficacia dell'atropina allo 0.05% è risultata essere il doppio rispetto allo 0.01% nella riduzione della progressione miopica e che la concentrazione di 0.05% di atropina è stata riconosciuta come quella ottimale tra le concentrazioni di atropina studiate per rallentare la progressione della miopia.

Walline e colleghi conclusero successivamente⁽¹⁴⁷⁾ che i farmaci topici antimuscarinici possono essere considerati efficaci nel rallentare la progressione della miopia nei bambini. L'uso di colliri alla pirenzepina come terapia per la riduzione della miopia è stato tuttavia abbandonato e le gocce oculari alla pirenzepina non sono più disponibili come opzione di trattamento.

Le domande da affrontare negli studi futuri includono quando iniziare la terapia con atropina, la dose ottimale di colliri di atropina, frequenza e tempo di applicazione (notte, settimanale), durata del trattamento (fino a che età), il potenziale fenomeno di ritorno (rebound effect) dopo l'interruzione della terapia compreso un potenziale programma di riduzione per concentrazioni più elevate di atropina per affrontare l'effetto di ritorno (rebound), i principali problemi sulla

composizione dell'atropina a basso dosaggio come trattamento, a quale età la terapia può essere interrotta, gli effetti a lungo termine tra cui la sicurezza, l'effetto dell'etnia sulla risposta all'atropina, il meccanismo d'azione del collirio antimuscarinico e altri.

5.6 Sommario dei risultati dei più recenti studi di intervento sul controllo della miopia

Summary of Results for Recently Published Myopia Control Intervention Studies

Intervention Study	Duration, y	Absolute Difference in Progression Between Treatment and Control Groups	
		Refractive (D)	Axial Length (mm)
MiSight contact lens	3	0.66	0.28
Extended depth of focus contact lens (4 designs tested)	2	0.27 to 0.37 (across 4 test designs)	0.14 to 0.19 (across 4 test designs)
Biofinity +2.50 contact lens	3	0.45	0.23
DIMS spectacle lens	2	0.44	0.34
LAMP atropine			
0.01%	1	0.22	0.05
0.025%		0.35	0.12
0.05%		0.54	0.21

Differences between adjusted means are presented as detailed in each paper.

Tab. 5.1 – Confronto dei risultati tra i diversi studi di intervento per il controllo della progressione miopica ⁽¹⁴⁸⁾.

La *tabella 5.1* riassume i risultati dei recenti studi di intervento pubblicati per il controllo della miopia, confrontando la differenza assoluta della progressione miopica dei vari trattamenti tra i gruppi trattati ed i gruppi di controllo.

La *figura 5.3* mostra l'infografica sviluppata dall'International Myopia Institute per gli specialisti del settore basata sugli IMI White Paper pubblicati tra il 2019 e 2021.

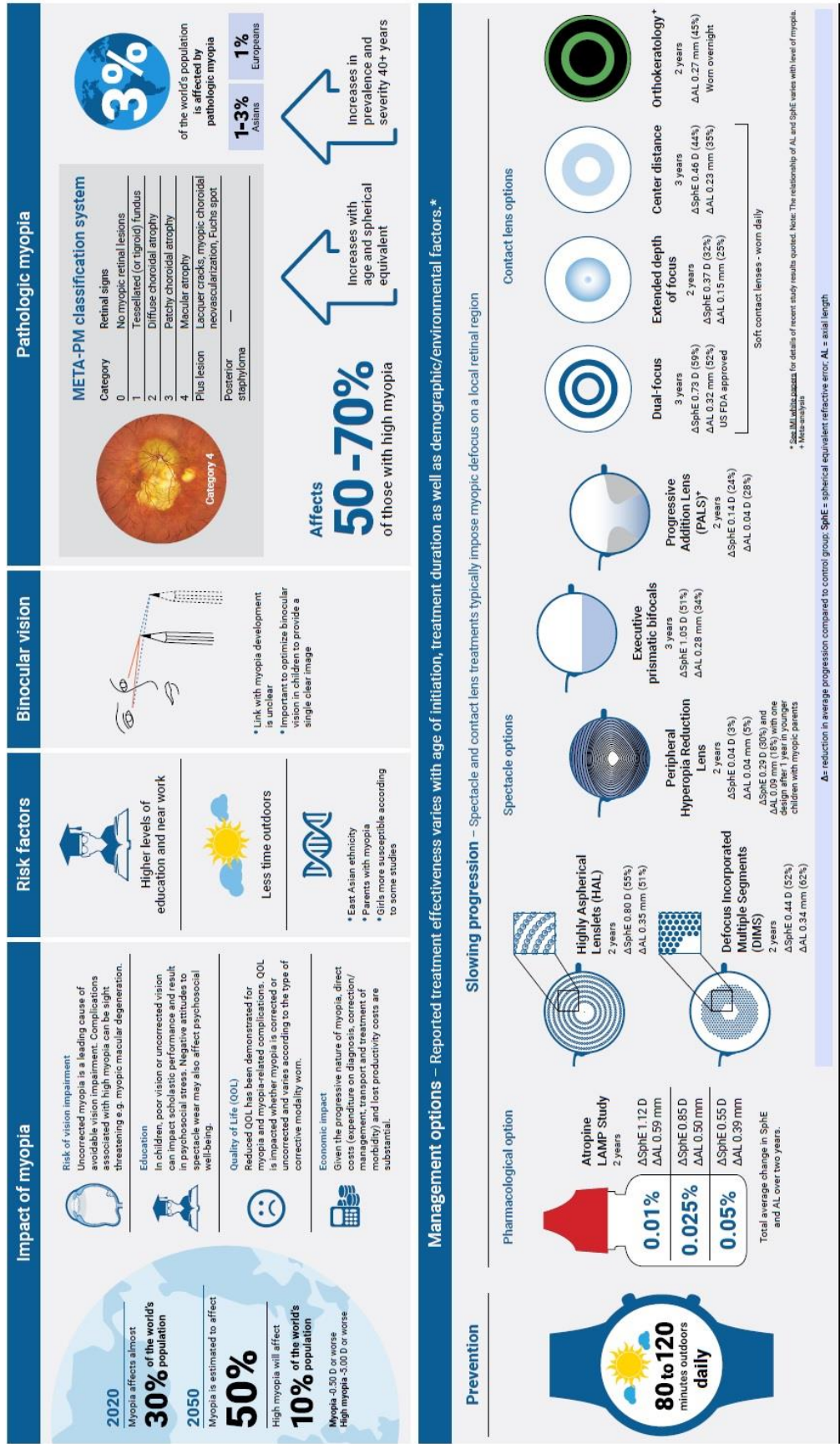


Fig. 5.3 – Infografica sviluppata dall'International Myopia Institute per gli specialisti del settore (149).

Conclusioni

La prevenzione della miopia richiede quindi approcci molto diversi a seconda delle circostanze individuali e delle regioni geografiche. Saranno necessari revisioni e aggiornamenti regolari. Inoltre, non essendo uguali i meccanismi che ne causano l'insorgenza e la progressione, la loro sinergia ed efficacia in individui diversi dovrà essere oggetto di ulteriori approfondimenti.

L'aumento del tempo trascorso all'aperto è l'unico intervento noto per ridurre l'insorgenza della miopia, ma poiché sia l'insorgenza che la progressione della miopia dipendono o sono associate all'allungamento assiale, potenzialmente tutti gli approcci noti per rallentare la progressione potrebbero essere applicati anche ai pre-miopi. In tale contesto, si può anche tenere conto del fatto che non tutti i bambini diventeranno miopi o altamente miopi e che l'errore di rifrazione finale non può ancora essere previsto con precisione. Al contrario, ritardare l'insorgenza della miopia può rallentare la progressione, perché i tassi di progressione sembrano essere in gran parte dipendenti dall'età e le prove disponibili suggeriscono che se l'insorgenza della miopia può essere ritardata fino alla fine della scuola primaria, pochi bambini con un esordio più tardivo diventeranno altamente miopi.

Siccome le varie modalità di trattamento della progressione miopica non sono state comparate tra loro non è possibile classificare un ordine di trattamenti classificando una terapia di prima o di seconda scelta. Prima di poter fornire linee guida specifiche sulla scelta di nuovi trattamenti per un individuo, è necessario ottenere risultati da studi a lungo termine ben progettati, indipendenti e controllati. Per quanto riguarda le conseguenze a lungo termine di una terapia potenzialmente applicata a milioni di bambini e adolescenti, i potenziali effetti collaterali di una terapia farmacologica, come l'atropina, potrebbero non manifestarsi fino a diversi decenni dopo la sua adozione. Considerando che i bambini miopi richiederanno una correzione ottica a prescindere, un intervento ottico come occhiali o lenti a contatto non potranno essere considerati una procedura aggiuntiva come la terapia con atropina.

Altri limiti dei dati disponibili sono che la maggior parte degli studi sul controllo della miopia sono stati condotti in Asia e negli Stati Uniti e su bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Non ci sono quasi informazioni disponibili sulla prevenzione o rallentamento della progressione della miopia negli adulti, nemmeno nel range della miopia moderata/elevata.

In conclusione, ci sono prove consistenti di un beneficio per la prevenzione dello sviluppo della miopia tramite l'uso di colliri di atropina, sebbene la concentrazione ottimale di atropina e il valore di un uso combinato di colliri di atropina con l'uso di dispositivi ottici debbano ancora essere completamente esplorati.

Ci sono anche prove di controllo della miopia con lenti a contatto morbide multifocali, Orto-K, e nuovi tipi di occhiali multifocali.

Le informazioni sono in continua evoluzione, bisogna quindi restare al passo con gli studi pubblicati nella letteratura peer-reviewed affinché i pazienti possano beneficiare della più recente evidence-based practice (EBP)

Bibliografia e sitografia

- (1) Greenhalgh, T. (2014). How to read a paper: the basics of evidence-based medicine. John Wiley & Sons. Trisha Greenhalgh, Professor of Primary Care Health Sciences university of Oxford, Oxford UK
- (2) Sackett, David L., et al. "Evidence based medicine: what it is and what it isn't." *Bmj* 312.7023 (1996): 71-72. 55-68
- (3) Sackett, DL; Richardson, WS ; Rosenberg, W ; Haynes, RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.
- (4) Sapienza Università di Roma, Evidence-Based Medicine : <https://elearning.uniroma1.it/mod/page/view.php?id=105473>
- (5) Purdue University : <https://guides.lib.purdue.edu/c.php?g=664916&p=4674736>
- (6) FOUNDATIONS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE MILOS JENICEK , MD Professor, McMaster University Ontario Canada , Professor Emeritus University at the Université de Montréal Québec, Canada
- (7) Burls A. [What is Critical Appraisal?](#) London: Hayward Medical Communications. 2009
- (8) Cochrane Library <https://www.cochrane.org/>
- (9) The [Brien Holden Vision Institute](#), Myopia Calculator : <https://bhvi.org/myopia-calculator-resources/>
- (10) Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S, Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050, *Ophthalmology*, May 2016 Volume 123, Issue 5, Pages 1036–1042.
- (11) Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:830-5.
- (12) Younan C, Mitchell P, Cumming RG, Rochtchina E, Wang JJ. Myopia and incident cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:3625-32.
- (13) Group TEDC-CS. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. The Eye Disease Case-Control Study Group. *American journal of epidemiology* 1993;137:749-57.
- (14) Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in seoul, South Korea. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:5579-83.
- (15) Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2004;33:27-33.
- (16) Quek TP, Chua CG, Chong CS, et al. Prevalence of refractive errors in teenage high school students in Singapore. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2004;24:47-55.

- (17) He M, Zeng J, Liu Y, Xu J, Pokharel GP, Ellwein LB. Refractive error and visual impairment in urban children in southern china. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:793-9.
- (18) Matsumura H, Hirai H. Prevalence of myopia and refractive changes in students from 3 to 17 years of age. *Survey of ophthalmology* 1999;44 Suppl 1:S109-15.
- (19) Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL, 3rd. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Archives of ophthalmology* 2009;127:1632-9.
- (20) https://myopiainstitute.org/wp-content/uploads/2020/09/myopia_prevalence3.png
- (21) McCullough SJ, O'Donoghue L, Saunders KJ. Six Year Refractive Change among White Children and Young Adults: Evidence for Significant Increase in Myopia among White Uk Children. *PLoS One* 2016;11:e0146332.
- (22) Verhoeven VJ, Wong KT, Buitendijk GH, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CC. Visual consequences of refractive errors in the general population. *Ophthalmology*. 2015;122(1):101-9.
- (23) Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(1):53-61.
- (24) Tang Y, Wang X, Wang J, Huang W, Gao Y, Luo Y, et al. Prevalence and Causes of Visual Impairment in a Chinese Adult Population: The Taizhou Eye Study. *Ophthalmology*. 2015.
- (25) Tsai IL, WoungLC, Tsai CY, Kuo LL, Liu SW, Lin S, et al. Trends in blind and low vision registrations in Taipei City. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(1):118-24.
- (26) Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1354-62.
- (27) French AN, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P, Rose KA. Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren. *Ophthalmology* 2013;120:1482-91.
- (28) Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:1066-72.
- (29) Childhood ethnic differences in ametropia and ocular biometry: the Aston Eye Study. Nicola S Logan, Parth Shah, Alicja R Rudnicka, Bernard Gilmartin and Christopher G Owen. 22/06/2011
- (30) Homeostasis of Eye Growth Review and the Question of Myopia. Josh Wallman and Jonathan Winawer Department of Biology City College of the City University of New York New York, New York 1003. 19/08/2004
- (31) Prevalence of Myopia in Urban and Rural Children in Mainland China. Mingguang He, Yingfeng Zheng, and Fan Xiang. *Optometry and Vision Science*, Vol. 86, No. 1, January 2009
- (32) IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of

Standards for Clinical and Epidemiologic Studies (October 19, 2018)

Daniel Ian Flitcroft,^{3.1} Mingguang He,^{3.2} Jost B. Jonas,^{3.3} Monica Jong,^{3.4} Kavin Naidoo,^{3.4} Kyoko Ohno-Matsui,^{3.5} Jugnoo Rahi,^{3.6} Serge Resnikoff,^{3.4} Susan Vitale,^{3.7} and Lawrence Yannuzzi^{3.8}

3.1 Children's University Hospital, Technological University Dublin, Dublin, Ireland

3.2 Centre for Eye Research Australia; Ophthalmology, Department of Surgery, University of Melbourne, Melbourne, Australia

3.3 Department of Ophthalmology, Medical Faculty Mannheim of the Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Mannheim, Germany

3.4 Brien Holden Vision Institute and School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

3.5 Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

3.6 Institute of Child Health, University College London and Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom

3.7 National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States

3.8 The Vitreous, Retina, Macula Consultants of New York and the LuEsther T. Mertz Retina Research Center, Manhattan Eye, Ear, and Throat Hospital, New York, New York, United States

(33) Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:2510–2519.

(34) Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, et al. Prediction of juvenileonset myopia. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:683–689.

(35) Zhang M, Gazzard G, Fu Z, et al. Validating the accuracy of a model to predict the onset of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5836–5841.

(36) Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:2510–2519.

(37) Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Manny RE, et al. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:115–121.

(38) Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet.* 2018; 50:834–848.

(39) IMI – Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia – October 2018 David Troilo, Earl L. Smith III, Debora L. Nickla, Regan Ashby, Andrei V. Tkatchenko, Lisa A. Ostrin, Timothy J. Gawne, Mabelle T. Pardue, Jody A. Summers, Chea-su Kee, Falk Schroedl, Siegfried Wahl, and Lyndon Jones

- (40) Sorsby A, Benjamin B, Sheridan M, Stone J, Leary GA. Refraction and its components during the growth of the eye from the age of three. *Memo Med Res Counc.* 1961; 301(Special):1–67
- (41) Sorsby A, Leary GA, Fraser GR. Family studies on ocular refraction and its components. *J Med Genet.* 1966;3:269–273.
- (42) Perspective: How Might Emmetropization and Genetic Factors Produce Myopia in Normal Eyes? John T. Siegwart Jr., PhD and Thomas T. Norton, PhD *Optom Vis Sci.* 2011 March ; 88(3): E365–E372.
- (43) Cook RC, Glasscock RE. Refractive and ocular findings in the newborn. *Am J Ophthalmol.* 1951;34:1407–13. [PubMed: 14877971]
- (44) Goldschmidt E. Refraction in the newborn. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1969; 47:570–8. [PubMed:5395408]
- (45) Zonis S, Miller B. Refractions in the Israeli newborn. *J Pediatr Ophthalmol.* 1974; 11:77–81.
- (46) Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SL, Lin WK, Moeschberger ML, Zadnik K. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:3074–80. [PubMed: 16123404]
- (47) Stenstrom S. Investigation of the variation and the correlation of the optical elements of human eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1948; 25:496–504. [PubMed: 18102475]
- (48) Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived macaque monkeys. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1976;40: 581–589.
- (49) Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol.* 1962;160:106–154.
- (50) Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol London.* 1968;195:215–243.
- (51) Gottlieb MD, Fugate-Wentzek LA, Wallman J. Different visual deprivations produce different ametropias and different eye shapes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1225–1235
- (52) von Noorden GK, Crawford ML. Lid closure and refractive error in macaque monkeys. *Nature.* 1978;272:53–54.
- (53) Smith EL III, Harwerth RS, Crawford MLJ, von Noorden GK. Observations on the effects of form deprivation on the refractive status of the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1236–1245.
- (54) Raviola E, Wiesel TN. Neural control of eye growth and experimental myopia in primates. In: Bock G, Widdows K, eds. *Myopia and the Control of Eye Growth.* Chichester, UK: Wiley; 1990:22–44.
- (55) Raviola E, Wiesel TN. Neural control of eye growth and experimental myopia in primates. In: Bock G, Widdows K, eds. *Myopia and the Control of Eye Growth.* Chichester, UK: Wiley; 1990:22–44.

- (56) Howlett MH, McFadden SA. Form-deprivation myopia in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Vision Res.* 2006;46:267–283.
- (57) Wallman J, Adams JJ. Developmental aspects of experimental myopia in chicks: susceptibility, recovery and relation to emmetropization. *Vision Res.* 1987;27:1139–1163
- (58) Qiao-Grider Y, Hung L-F, Kee CS, Ramamirtham R, Smith EL III. Recovery from form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3361–3372.
- (59) Ji FT, Li Q, Zhu YL, et al. Form deprivation myopia in C57BL/6 mice [in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009;45:1020–1026.
- (60) Troilo D, Wallman J. The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization. *Vision Res.* 1991;31:1237–1250.
- (61) Amedo AO, Norton TT. Visual guidance of recovery from lens-induced myopia in tree shrews (*Tupaia glis belangeri*). *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:89–99.
- (62) Wildsoet CF, Schmid KL. Optical correction of form deprivation myopia inhibits refractive recovery in chick eyes with intact or sectioned optic nerves. *Vision Res.* 2000; 40:3273–3282.
- (63) Qiao-Grider Y, Hung L-F, Kee CS, Ramamirtham R, Smith EL III. Recovery from form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3361–3372.
- (64) Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res.* 1988;28:639–657.
- (65) Schaeffel F, Troilo D, Wallman J, Howland HC. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus. *Vis Neurosci.* 1990;4:177–183.
- (66) Diether S, Schaeffel F. Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation. *Vision Res.* 1997;37:659–668.
- (67) Irving EL, Callender MG, Sivak JG. Inducing ametropias in hatchling chicks by defocus – aperture effects and cylindrical lenses. *Vision Res.* 1995;36:1165–1174
- (68) Norton TT, Siegwart JT. Animal models of emmetropization: matching axial length to the focal plane. *Basic Sci.* 1995;66:405–414.
- (69) Whatham AR, Judge SJ. Compensatory changes in eye growth and refraction induced by daily wear of soft contact lenses in young marmosets. *Vision Res.* 2001;41:267–273.
- (70) Smith EL III, Hung LF. The role of optical defocus in regulating refractive development in infant monkeys. *Vision Res.* 1999;39:1415–1435
- (71) Howlett MH, McFadden SA. Spectacle lens compensation in the pigmented guinea pig *Vision Res.* 2009;49:219–227
- (72) Tkatchenko TV, Shen Y, Tkatchenko AV. Mouse experimental myopia has features of primate myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1297–1303.
- (73) Barathi VA, Boopathi VG, Yap EP, Beuerman RW. Two models of experimental myopia in the mouse. *Vision Res.* 2008;48:904–916.
- (74) Jiang X, Kurihara T, Kunimi H, et al. A highly efficient murine model of experimental myopia. *Sci Rep.* 2018;8:2026.
- (75) Raviola E, Wiesel TN. An animal model of myopia. *New Eng J Med.* 1985;312:1609–1615.

- (76) Wildsoet C, Wallman J. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res.* 1995;35:1175–1194.
- (77) Troilo D, Gottlieb MD, Wallman J. Visual deprivation causes myopia in chicks with optic nerve section. *Curr Eye Res.* 1987;6:993–999.
- (78) Wildsoet CF, Pettigrew JD. Experimental myopia and anomalous eye growth patterns unaffected by optic nerve section in chickens: evidence for local control of eye growth. *Clin Vision Sci.* 1988;3:99–107.
- (79) Troilo D, Francis E, Yi G. The temporal characteristics of eye growth control mechanisms differ following optic nerve section. In: *Vision Science and Its Applications*. Santa Fe, NM: Optical Society of America; 1997:134–137.
- (80) Norton TT, Essinger JA, McBrien NA. Lid-suture myopia in tree shrews with retinal ganglion cell blockade. *Vis Neurosci.* 1994;11:143–153.
- (81) Schwahn HN, Schaeffel F. Chick eyes under cycloplegia compensate for spectacle lenses despite 6-hydroxy dopamine treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3516–3524.
- (82) Smith EL III. Prentice Award Lecture 2010: a case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optom Vis Sci.* 2011;88:1029–1044.
- (83) Smith EL III, Kee CS, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, Hung LF. Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3965–3972
- (84) Smith EL III, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res.* 2009;49:2386–2392.
- (85) Liu Y, Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52: 1078–1086.
- (86) Kruger PB, Mathews S, Aggarwala KR, Sanchez N. Chromatic aberration and ocular focus - Fincham revisited. *Vision Res.* 1993;33:1397–1411.
- (87) Kruger PB, Matthews S, Aggarwala KR, Yager D, Kruger ES. Accommodation responds to changing contrast of long, middle and short spectral-waveband components of the retinal image. *Vision Res.* 1995;35:2415–2429
- (88) Seidemann A, Schaeffel F. Effects of longitudinal chromatic aberration on accommodation and emmetropization. *Vision Res.* 2002;42:2409–2417.
- (89) Seidemann A, Schaeffel F. Effects of longitudinal chromatic aberration on accommodation and emmetropization. *Vision Res.* 2002;42:2409–2417.
- (90) Rucker FJ, Wallman J. Chicks use changes in luminance and chromatic contrast as indicators of the sign of defocus. *J Vis.* 2012;12(6):23.
- (91) French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:58–68.

- (92) He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2015; 314:1142–1148.
- (93) Wu PC, Tsai CL, Wu HL, Yang YH, Kuo HK. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology.* 2013;120:1080–1085
- (94) Cohen Y, Belkin M, Yehezkel O, Solomon AS, Polat U. Dependency between light intensity and refractive development under lightdark cycles. *Exp Eye Res.* 2011;92:40–46.
- (95) Ashby R. Animal studies and the mechanism of myopia - protection by light? *Optom Vis Sci.* 2016;93:1052–1054.
- (96) Norton TT, Siegwart JT Jr. Light levels, refractive development, and myopia – a speculative review. *Exp Eye Res.* 2013; 114:48–57
- (97) Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F. The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5348–5354
- (98) Karouta C, Ashby RS. Correlation between light levels and the development of deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56:299–309.
- (99) Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lenscompensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:5247–5253.
- (100) Ribelayga C, Wang Y, Mangel SC. Dopamine mediates circadian clock regulation of rod and cone input to fish retinal horizontal cells. *J Physiol.* 2002;544:801–816.
- (101) Adachi A, Nogi T, Ebihara S. Phase-relationship and mutual effects between circadian rhythms of ocular melatonin and dopamine in the pigeon. *Brain Res.* 1998;792:361–369.
- (102) Iuvone PM, Galli CL, Garrison-Gund CK, Neff NH. Light stimulates tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in retinal amacrine neurons. *Science.* 1978;202: 901–902.
- (103) Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:106–119.
- (104) Stone RA, Lin T, Laties AM. Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. *Exp Eye Res.* 1991;52:755–758.
- (105) McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:205–215.
- (106) Luft WA, Ming Y, Stell WK. Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1330–1338.
- (107) McBrien N, Stell WK, Carr B. How does atropine exert its anti-myopia effects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:373–377.
- (108) Peet JA, Cotch MF, Wojciechowski R, Bailey-Wilson JE, Stambolian D. Heritability and familial aggregation of refractive error in the Old Order Amish. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4002–4006.

- (109) Lyhne N, Sjolie AK, Kyvik KO, Green A. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determiners: a population based study among 20–45 year old twins. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1470–1476.
- (110) Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1232–1236.
- (111) Teikari JM, Kaprio J, Koskenvuo MK, Vannas A. Heritability estimate for refractive errors – a population-based sample of adult twins. *Genet Epidemiol*. 1988;5:171–181.
- (112) Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47: 4756–4761.
- (113) Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:126–131.
- (114) IMI – Myopia Genetics Report 2019 - Milly S. Tedja, Annechien E. G. Haarman, Magda A. Meester-Smoor, Jaakko Kaprio, David A. Mackey, Jeremy A. Guggenheim, Christopher J. Hammond, Virginie J. M. Verhoeven and Caroline C. W. Klaver; for the CREAM Consortium
- (115) Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, et al. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2012; 119: 2141-2151.
- (116) French AN, Ashby RS, Morgan IG, et al. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res* 2013; 114: 58-68.
- (117) Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 622–660.
- (118) Feldkaemper M and Schaefel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res* 2013; 114: 106–119.
- (119) Prepas SB. Light, literacy and the absence of ultraviolet radiation in the development of myopia. *Med Hypotheses* 2008; 70: 635–637
- (120) Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, et al. Myopia progression in Chinese children is slower in summer than in winter. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1196-1202.
- (121) Parssinen O and Lyyra AL. Myopia and myopic progression among schoolchildren: a three-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2794-2802.
- (122) Wen L, Cao Y, Cheng Q, et al. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1542-1547
- (123) Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI-interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M106-M131.
- (124) Hasebe S, Jun J and Varnas SR. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: a 2-year, multicenter, randomized, controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7177-7188

- (125) Cheng D, Woo GC, Drobe B, et al. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 258-264.
- (126) Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial Carly Siu Yin Lam, 1 Wing Chun Tang,1 Dennis Yan-yin Tse,1 Roger Pak Kin Lee,1 Rachel Ka Man Chun,1 Keigo Hasegawa,2 Hua Qi,2 Takashi Hatanaka,2 Chi Ho To
- (127) Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:537–543.
- (128) Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4702–4706.
- (129) Marsh-Tootle WL, Dong LM, Hyman L, et al. Myopia progression in children wearing spectacles vs. switching to contact lenses. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 741–747.
- (130) Perrigin J, Perrigin D, Quintero S, et al. Silicone-acrylate contact lenses for myopia control: 3-year results. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 764–769.
- (131) Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, et al. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1760–1766
- (132) Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1011–1021.
- (133) Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, et al. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci* 2019; 96: 556–567.
- (134) Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of high add power, medium add power, or single-vision contact lenses on myopia progression in children: The BLINK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 571–580.
- (135) Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7077–7085.
- (136) Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci.* 2013;90:530–539.
- (137) Sun Y, Xu F, Zhang T, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0124535.
- (138) Queiros A, Amorim-de-Sousa A, Lope-Ferreira D, et al. Relative peripheral refraction across 4 meridians after orthokeratology and LASIK surgery. *Eye Vis (Lond)* 2018; 5: 12.
- (139) Yen MY, Liu JH, Kao SC, et al. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:180–182.
- (140) Shih YF, Chen CH, Chou AC, et al. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J OculPharmacolTher.* 1999;15:85–90.
- (141) Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285–2291.

- (142) Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009;116:572–579.
- (143) Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (atropine for the treatment of myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119:347–354.
- (144) Wu PC, Chuang M-N, Choi J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye*. 2019;33:3–13.
- (145) Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology*. 2019;126:113–124.
- (146) Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology*. 2020;127:910–919.
- (147) Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD004916.
- (148) IMI 2021 Yearly Digest (International Myopia Institute) Published: April 28, 2021
- (149) <https://myopiainstitute.org/resources/> pubblicato il 25 Agosto 2021