

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

“Il controllo della progressione miopica con lenti a contatto per ortocheratologia e lenti a contatto morbide multifocali”

“Myopia control using orthokeratology contact lenses and multifocal soft contact lenses”

Relatore: Prof. Mirko Chinellato

Correlatore: Prof.ssa Stefania Bortoluzzi

Laureando: Diego Righi

Anno Accademico: 2018/2019



## Sommario

Introduzione.....	1
1 Miopia: introduzione al difetto refrattivo e fattori di rischio .....	2
1.1 L'occhio miope: caratteristiche anatomo-refrattive.....	4
1.2 Fattori genetici di rischio per lo sviluppo della miopia .....	12
1.3 Fattori ambientali di rischio per lo sviluppo della miopia.....	15
2 Progressione miopica: caratteristiche e possibili fattori causali.....	20
2.1 <i>Defocus</i> , refrazione periferica e progressione miopica .....	27
2.2 Fattori che influiscono sulla progressione miopica.....	30
3. Lenti a contatto per ortocheratologia e controllo della progressione miopica.....	35
3.1 Principi di funzionamento delle lenti per ortocheratologia.....	36
3.2 Ortocheratologia e progressione miopica: studi e review .....	39
3.3 Allungamento assiale dopo un periodo di interruzione nel porto di lenti per ortocheratologia.....	43
3.4 Ruolo della coroide .....	44
3.5 Diametro pupillare e ortocheratologia .....	44
4. Lenti a contatto morbide multifocali e controllo della progressione miopica.....	45
Conclusioni .....	64
Bibliografia .....	65



## Introduzione

La miopia, nel corso delle ultime decadi, è diventato un vero e proprio problema riguardante la salute delle persone e non viene più considerato solamente come difetto visivo, a causa della sua notevole incidenza nella perdita di acuità visiva e di un insieme di fattori patologici a cui va incontro un occhio miope. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento esponenziale (in certi paesi si potrebbe definire addirittura “endemico”) nell’incidenza della miopia nella popolazione, soprattutto tra gli adolescenti e i bambini in età scolare. Con la crescita di questo fenomeno sono stati sviluppati studi che intendono ricercare e identificare le cause dello sviluppo e della progressione della miopia, e al contempo, la creazione di linee guida condivisibili dai professionisti del settore optometrico e oftalmologico nella gestione di questo problema. Sebbene siano stati fatti molti passi avanti nella comprensione e nella gestione del problema della progressione miopica, molti interrogativi sono ad oggi ancora privi di una risposta certa e di valide basi scientifiche.

Con questo elaborato si cercheranno di riassumere le cause principali dell’insorgere della miopia, dello sviluppo della progressione miopica e dei metodi optometrici (nello specifico, l’utilizzo delle lenti per ortocheratologia e di particolari lenti morbide) che consentono di gestire questo fenomeno.

Nel corso della trattazione sono stati consultati documenti online e dispense digitali fornite da docenti, insieme ad articoli e revisioni raccolte su siti di divulgazione scientifica e banche dati online.

I risultati dello studio riguardano maggiormente le applicazioni contattologiche analizzate nel controllo della progressione miopica.

## 1 Miopia: introduzione al difetto refrattivo e fattori di rischio

La miopia è un'ametropia, ovvero un'anomalia refrattiva para-fisiologica causata da variazioni delle caratteristiche ottiche del sistema di rifrattivo oculare che alterano una o più capacità del sistema visivo<sup>1</sup>. Si tratta di un'*ametropia sferica* (come l'ipermetropia), caratterizzata dalla formazione del piano focale dell'immagine costruita dal sistema ottico oculare prima del piano anatomico della retina (in condizione di accomodazione rilassata). Un individuo miope ha come sintomatologia principale un'acuità visiva ridotta a grande distanza; con un veloce calcolo possiamo determinare la distanza a cui un soggetto miope percepisce lo sfuocamento dell'immagine (corrispondente al punto remoto, PR), basandoci sull'entità della miopia stessa<sup>1</sup>:

$$\text{Miopia (M)} \rightarrow \text{PR (m)} = \frac{1}{M} (D)$$

Esistono molte tipologie di classificazione della miopia, dal momento che si tratta di un difetto refrattivo che si presenta in forme ed entità differenti. Possiamo fornire delle definizioni che secondo l'IMI (*International Myopia Institute*) sarebbero da portare alla conoscenza e alla condivisione di chiunque si occupi della gestione optometrica e/o oftalmologica di soggetti miopi<sup>2</sup>:

*Miopia: errore refrattivo che causa la focalizzazione dei raggi luminosi entranti nell'occhio parallelamente all'asse ottico in un punto antecedente la retina, ad accomodazione rilassata. Ciò avviene soprattutto nel caso in cui il bulbo oculare abbia una forma troppo allungata in senso longitudinale, ma può anche essere causata da una cornea eccessivamente curva, da un cristallino con un potere ottico maggiore, o entrambi.*

Da cui derivano i seguenti termini:

*Miopia assiale: uno stato refrattivo di miopia che può essere attribuito ad un incremento della lunghezza assiale (del bulbo oculare).*

*Miopia refrattiva: uno stato refrattivo di miopia che può essere attribuito nei cambiamenti o nella posizione delle strutture oculari che consentono la formazione dell'immagine nell'occhio (ad esempio, cornea e cristallino).*

*Miopia secondaria: uno stato refrattivo di miopia per cui una singola e specifica causa (ad esempio, l'uso di farmaci, patologie corneali o una sindrome sistemica) può essere identificata e non riconosciuta come fattore di rischio per la popolazione nello sviluppo della miopia.*

Nella trattazione della prevenzione della miopia, è utile anche definire la condizione di “premiopia”:

*Premiopia: uno stato refrattivo oculare minore o uguale di +0,75 D e maggiore di -0,50 D, presente in bambini che possiedono una combinazione di refrazione iniziale e altri fattori di rischio quantificabili che forniscono una sufficiente probabilità di un futuro sviluppo miopico che necessita di interventi preventivi.*

Aggiungendo anche delle definizioni tali per cui sia riconosciuta la trattazione della miopia, in termini quantitativi, utilizzando specifici e univoci simboli matematici (come il segno negativo):

*Miopia: condizione in cui l'equivalente sferico del difetto refrattivo di un occhio è minore o uguale a -0,50 D, ad accomodazione rilassata.*

*Miopia lieve: condizione in cui l'equivalente sferico del difetto refrattivo di un occhio è minore o uguale a -0,50 D e maggiore di -6,00 D, ad accomodazione rilassata.*

*Miopia elevata: condizione in cui l'equivalente sferico del difetto refrattivo di un occhio è minore o uguale a -6,00 D, ad accomodazione rilassata.*

Sebbene anche miopie lievi possono essere associate ad un maggiore rischio nello sviluppo di condizioni patologiche<sup>2</sup> (come la maculopatia e il distacco retinico), il termine “miopia patologica” viene proposto come definizione delle complicanze strutturali derivate dalla miopia:

*Miopia patologica: eccessiva lunghezza assiale associata a miopia che conduce a cambiamenti strutturali nel segmento posteriore dell'occhio (inclusi stafiloma*

*posteriore, maculopatia miopica e neuropatia ottica associata a miopia elevata) e che possono condurre a perdite nella migliore acuità visiva ottenuta tramite correzione ottica.*

L'insorgenza della miopia è multifattoriale e sebbene ci siano ancora pareri discordanti, molte ipotesi sono state confermate e dimostrate da studi scientifici documentati.

La prevalenza di soggetti con miopia e con miopia elevata raggiunge valori allarmanti, facendo sì che la miopia possa essere considerata non solo un difetto refrattivo, ma una vera e propria questione socioeconomica globale. La maggiore prevalenza di individui miopi è stata rilevata nei paesi dell'Asia orientale<sup>3,4</sup>, con un valore complessivo del 47%: si tratta di quasi il doppio degli individui miopi presenti in Europa centrale, la cui incidenza si attesta intorno al 27.1%. Nei paesi dell'Asia centrale questo valore scende al 17.0%, mentre in Africa centrale raggiunge appena il 7.0%. Secondo una recente meta-analisi di 145 studi<sup>5</sup>, la prevalenza globale della miopia e della miopia elevata è rispettivamente di 1950 milioni e 277 milioni di persone (cioè il 28.3% e il 4.0% della popolazione mondiale), ma questi numeri sono destinati a salire a 4758 milioni (49.8%) e 938 milioni (9.8%) nei prossimi 30 anni<sup>2</sup>. Questo dato è maggiormente preoccupante se pensiamo che in Singapore è stata predetta un'incidenza dell'83% di individui miopi tra i prossimi 40 e i 50 anni, il 15% dei quali saranno miopi elevati<sup>6</sup>. Se consideriamo inoltre l'associazione tra l'invecchiamento dei giovani miopi elevati e la formazione di cambiamenti patologici nelle strutture oculari causati dalla miopia elevata, otterremo un'ulteriore predizione nell'insorgenza di malattie oculari, che aumenteranno nel corso dei decenni<sup>6</sup>.

## 1.1 L'occhio miope: caratteristiche anatomo-refrattive

A partire dallo sviluppo embrionale dell'occhio, la cui formazione si completa intorno al settimo mese di gravidanza, dopo la nascita del neonato la crescita dell'occhio prosegue. Il cambiamento nello stato refrattivo dell'occhio umano normalmente avviene nella direzione dell'emmetropizzazione. Nei primi 6 mesi di



vita infatti, i neonati presentano un lieve (e spesso variabile) errore refrattivo che si aggira intorno alle +2.00 D ( $\pm 2.75$  D) di ipermetropia: si tratta di un dato che mostra una normale distribuzione nella popolazione<sup>7</sup>.

Nei successivi 6/12 mesi di vita, l'occhio del neonato va incontro ad ulteriori cambiamenti fisiologici e strutturali che conducono ad una riduzione dell'iniziale ipermetropia; a questo punto si verifica una distribuzione abbastanza varia degli errori refrattivi, seppur mantenendo sempre una lieve tendenza all'ipermetropia<sup>8</sup>.

Nei primi 3 anni di vita la cornea e il cristallino si modificano per bilanciare un aumento del potere oculare di circa 20,00 D dovuto all'allungamento assiale del bulbo<sup>7,9</sup> che si verifica normalmente durante la crescita oculare. Questo processo di emmetropizzazione prosegue nei primi anni di vita, fino ad arrivare, intorno ai 5/7 anni, ad una condizione in cui la maggior parte dei bambini presenta un difetto refrattivo variabile tra le 0,00 D e le 2,00 D di ipermetropia<sup>7</sup>. Fra i 3 e i 13 anni di vita, la cornea o il cristallino devono ulteriormente modificarsi fisiologicamente (il che si traduce in una variazione di circa 3,00 D nel potere dell'ottica oculare) per mantenere la condizione di emmetropia: mentre l'occhio umano cresce, il cristallino si stratifica (aggiungendo porzioni di tessuto) e al contempo si assottiglia tramite un allungamento diretto sul piano equatoriale, così da appiattirsi e "perdere" potere per compensare l'allungamento assiale<sup>7,9</sup>. Per ragioni non ancora comprese appieno, tuttavia, in certi individui il processo di emmetropizzazione conduce ad un cambiamento ulteriore nello stato refrattivo oculare: l'occhio diventa miope, con la possibilità di progredire per un certo periodo di tempo. Si pensa che ciò avvenga nel momento in cui il cristallino fallisca nell'allungarsi e nell'assottigliarsi: in questi casi infatti la forma dell'occhio tende a diventare prolata (o meno oblata)<sup>2</sup>. L'origine di questa interruzione nel processo di emmetropizzazione non è conosciuta, ma è stato ipotizzato che un ispessimento del muscolo ciliare (riscontrato in bambini e adulti miopi) possa esserne la causa<sup>2</sup>. Quando la miopia si sviluppa l'occhio risulta essere più lungo che largo (cioè con una lunghezza anteroposteriore maggiore di quella laterale e trasversale)<sup>16</sup>.

I recenti progressi scientifici nelle tecniche diagnostiche stanno aprendo numerose porte sulla considerazione di ulteriori fattori che possono influire sulla

formazione della miopia: uno di questi è proprio la forma “iniziale” dell’occhio. Con le nuove tecniche di analisi delle MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) si è stati capaci di “vedere” l’intero bulbo oculare e raccogliere numerosi dati biometrici<sup>2</sup>. Molti studi sulla formazione di immagini 3D dell’occhio, costruite tramite risonanza magnetica, hanno dimostrato che la porzione posteriore del bulbo oculare diventa prolata (o riduce la propria forma oblata) con la progressione della miopia<sup>10-12</sup>.

Diversi studi<sup>13,14</sup> sono stati condotti tramite la tecnica 3D MRI per valutare il cambiamento di forma che subisce l’occhio durante la progressione della miopia e i soggetti analizzati sono stati sia bambini che adulti. Sono stati classificati 4 modelli di modificazione morfologica nell’occhio miope, in base alla posizione in cui è avvenuto principalmente lo *shift* miopico: si tratta di espansione globale, espansione equatoriale, espansione del polo posteriore e espansione assiale<sup>13,14</sup>. In particolare, il quarto modello è il risultato della combinazione del secondo e del terzo: questa combinazione dà origine alla superficie di un ellissoide prolato, forma peculiare di un occhio miope<sup>2</sup>.

A sostegno delle evidenze raccolte tramite questo tipo di analisi, vari studi di osservazione longitudinale come il CLEERE (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error*)<sup>15</sup>, hanno dimostrato che gli occhi destinati a diventare miopi presentano un *pattern* di allungamento assiale che si presenta diversi anni prima dell’inizio della miopia. Nello stesso studio è stato dimostrato che, in bambini nord-americani dai 7 ai 13 anni, una condizione refrattiva vicina all’emmetropia è il miglior metodo per prevedere una futura miopia<sup>15</sup>; i valori di soglia rilevati nello studio sono i seguenti:

(*A = ametropia*)

$$A \leq +0.75 D \text{ (6 anni)}$$

$$A \leq +0.50 D \text{ (da 7 a 8 anni)}$$

$$A \leq +0.25 D \text{ (da 9 a 10 anni)}$$

$$A \leq 0 D \text{ (11 anni)}$$

In un altro modello predittivo<sup>16</sup>, è stato constatato che fattori biologici e biometrici come sesso, altezza, profondità della camera anteriore, spessore del cristallino, profondità della camera posteriore, curvatura corneale e le interazioni fra queste strutture, insieme ad acuità visiva naturale, potrebbero essere usati per predire l'inizio della miopia.

Uno studio meta-analitico di Tideman e colleghi<sup>17</sup> ha inoltre proposto dei valori di norma nella lunghezza assiale nei bambini, per stimare il rischio di sviluppo della miopia in età adulta. Sono stati esaminati i dati raccolti da diversi studi un totale di 12386 persone tra bambini con età variabile tra i 6 e i 15 anni e adulti, di cui sono stati calcolati i valori medi della lunghezza assiale del bulbo oculare, della curvatura corneale media e del loro rapporto; questi valori sono stati poi rapportati a quelli raccolti da altri 13 studi condotti in Nord America, Europa, Asia e Australia<sup>17</sup>, analizzando le differenze tra l'età e il sesso dei partecipanti per cercare di formulare un *pattern* analitico di previsione della miopia. Dai risultati dello studio sono emersi i seguenti dati riguardo la lunghezza assiale media degli individui esaminati:

*Lunghezza assiale (media) in millimetri:*

22.36 ( $\pm 0.86$ ) a 6 anni

23.10 ( $\pm 0.84$ ) a 9 anni

23.41 ( $\pm 0.86$ ) a 15 anni

23.67 ( $\pm 1.26$ ) negli adulti

Tra tutte le coorti analizzate, i valori massimi e minimi di lunghezza assiale sono stati 30.12 e 17.54 millimetri rispettivamente. I dati raccolti riguardo la curvatura corneale media sono stati i seguenti:

*Curvatura corneale (media) in millimetri:*

7.77 ( $\pm 0.26$ ) a 6 anni

7.78 ( $\pm 0.26$ ) a 9 anni

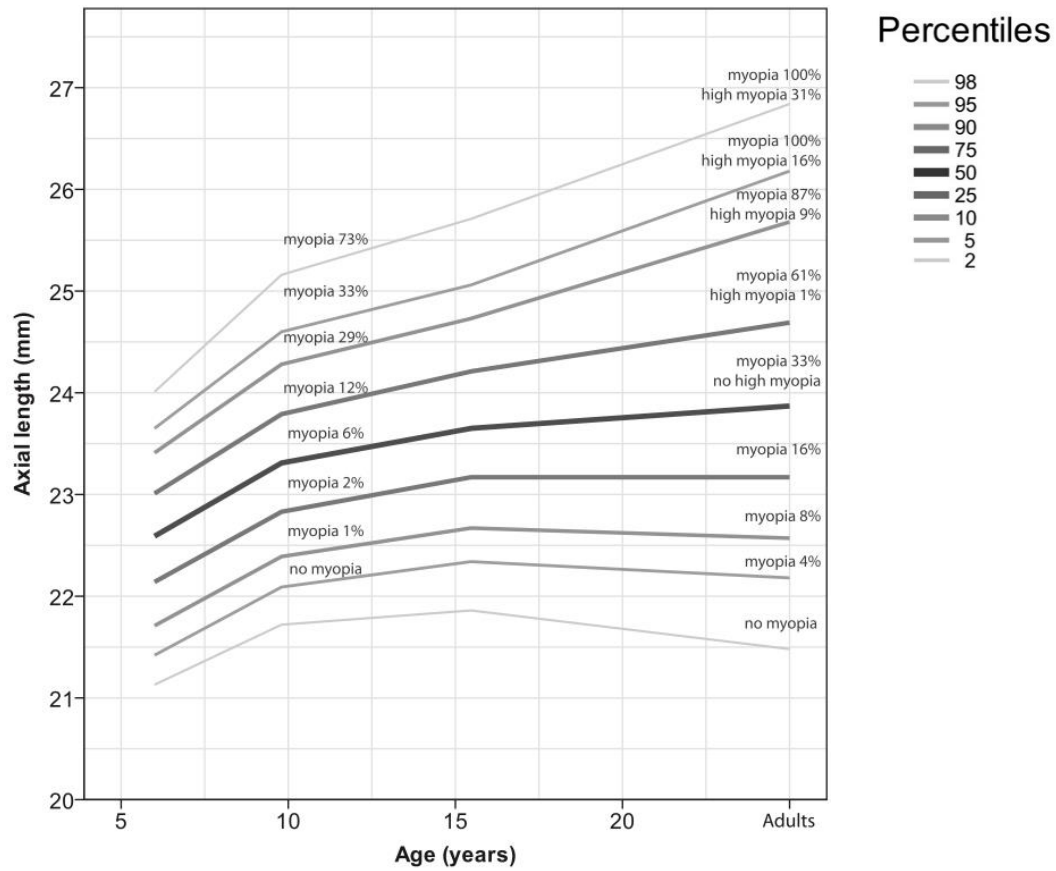
7.84 ( $\pm 0.27$ ) a 15 anni

### 7.74 ( $\pm 0.26$ ) negli adulti

Mentre i valori massimi e minimi rilevati sono stati rispettivamente di 9.61 e 6.91 millimetri<sup>17</sup>. In generale, i dati raccolti per gli individui di sesso femminile (in ogni gruppo) hanno mostrato una lunghezza assiale notevolmente minore e una curvatura corneale media più rispetto agli individui maschi della stessa età<sup>17</sup>. L'altezza degli individui ha mostrato una forte correlazione con la lunghezza assiale nei gruppi formati dai bambini 6 anni, decrescendo leggermente nel gruppo dei bambini di 9 anni, mentre non ha mostrato alcuna differenza rilevante tra maschi e femmine<sup>17</sup>. In media, i bambini miopi hanno mostrato una curvatura corneale più stretta (7.73 millimetri) rispetto ai bambini emmetropi (7.79 millimetri) e ipermetropi (7.80 millimetri); nei bambini miopi inoltre è stata riscontrata una crescita assiale del bulbo oculare più rapida (0.34 mm/anno) sia rispetto ai bambini emmetropi (0.19 mm/anno) che rispetto a quelli ipermetropi (0.15 mm/anno). Inoltre, 354 bambini hanno mostrato un'anomala crescita della lunghezza assiale, che è aumentata di oltre il 10% dai 6 ai 9 anni; 162 di questi bambini (cioè il 45.8%) sono diventati miopi a 9 anni, mentre nel 4.8% dei bambini non è stato riscontrato un aumento della lunghezza assiale di oltre il 10%. È stata rivelata una grande differenza nella crescita dell'occhio tra i bambini ad alto e a basso rischio di diventare miopi: nello specifico, il tasso di crescita nei bambini che sono diventati miopi è risultato essere il doppio di quello dei bambini rimasti ipermetropi<sup>17</sup>. Sono state fatte considerazioni anche riguardo l'etnia dei partecipanti allo studio: i bambini dell'est Asia hanno generalmente una lunghezza assiale maggiore dei bambini europei dopo i 6 anni, il che si traduce in un rischio aumentato di diventare miopi<sup>17</sup>. Una miopia elevata generalmente corrisponde ad una lunghezza assiale maggiore o uguale a 26mm e, nell'adulto, di solito si traduce in un esordio miopico intorno all'età di 10 anni, con una progressione durante l'adolescenza e i primi anni della seconda decade di vita<sup>17</sup>. In *Figura 2* e *Figura 3* sono riportati i valori di lunghezza assiale (per i maschi e per le femmine rispettivamente) di bambini provenienti da diverse zone geografiche (Australia, Europa, Stati Uniti d'America, Iran, Norvegia e Vanuatu). Per fare un confronto, i dati riportati sono stati messi in correlazione con quelli mostrati in *Figura 1*. I

bambini provenienti da Europa e Australia sono stati raggruppati poiché condividevano una predominante discendenza europea.

**Figura 1.** Grafico di crescita che mostra la lunghezza assiale (in millimetri) in correlazione all'età degli individui maschi (sopra) e femmine (sotto) appartenenti all'Europa, con il rischio di sviluppare la miopia in età adulta<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Individui maschi<sup>17</sup>.

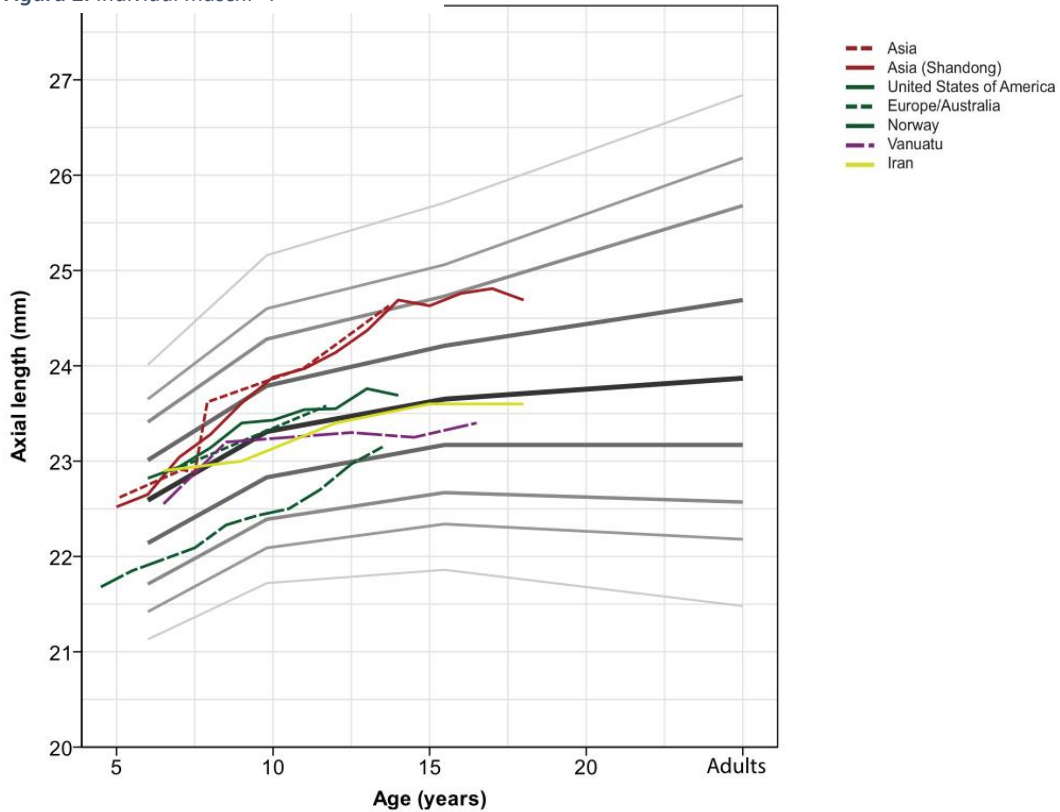
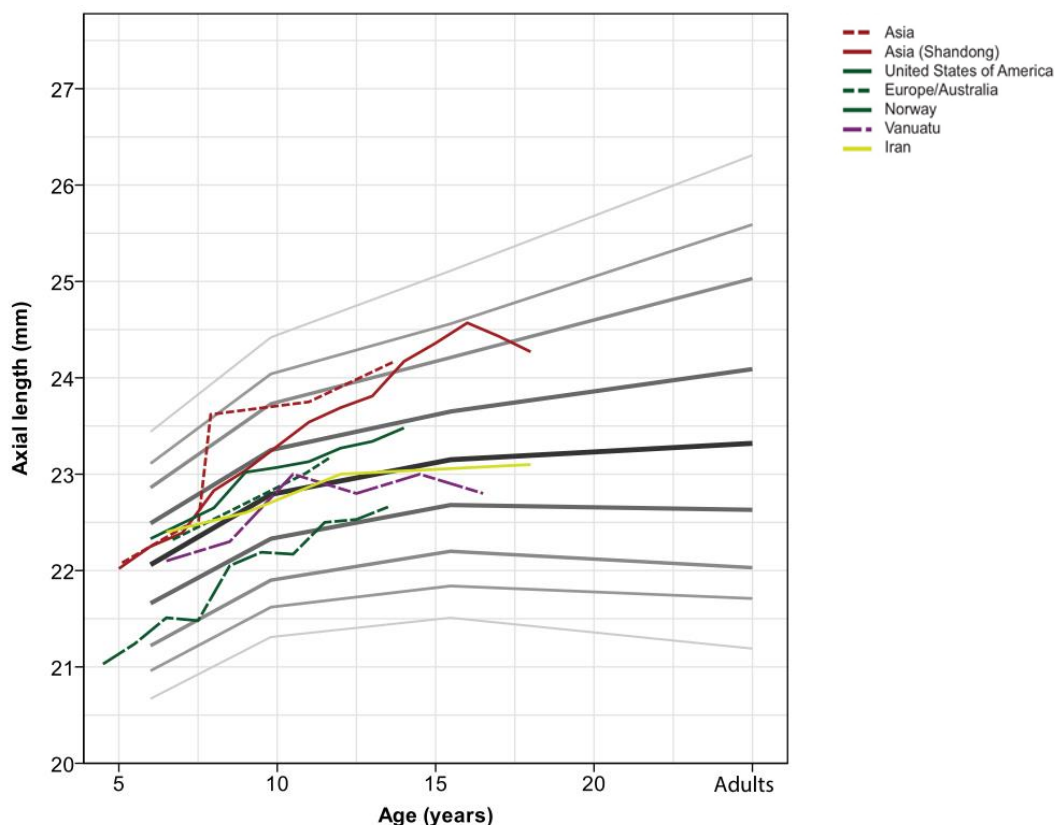


Figura 3. Individui femmine<sup>17</sup>.



**Legenda.** Le linee unite rappresentano singoli studi; le linee tratteggiate (con tratteggi delle stesse dimensioni) rappresentano studi della stessa area geografica; le ultime, a tratteggi di dimensioni diverse, indicano studi pubblicati prima del 1990.

Un modello predittivo di questo genere può essere usato come strumento per monitorare i bambini che presentano una progressione della miopia in Europa e in altre popolazioni. Dall'analisi di questi grafici è possibile infatti determinare se la lunghezza assiale di un individuo è sopra la media per i valori di norma della corrispondenti alla sua età, e conseguentemente stimare il rischio che il bambino sviluppi una forma elevata di miopia; inoltre, i bambini che risultano avere un tasso di crescita della lunghezza assiale del bulbo maggiore di quanto ci si aspetti possono essere identificati relativamente presto, permettendo loro di poter usufruire dei benefici derivati dalle sempre più efficaci tecniche per la prevenzione e il controllo della progressione miopica<sup>2</sup>.

## 1.2 Fattori genetici di rischio per lo sviluppo della miopia

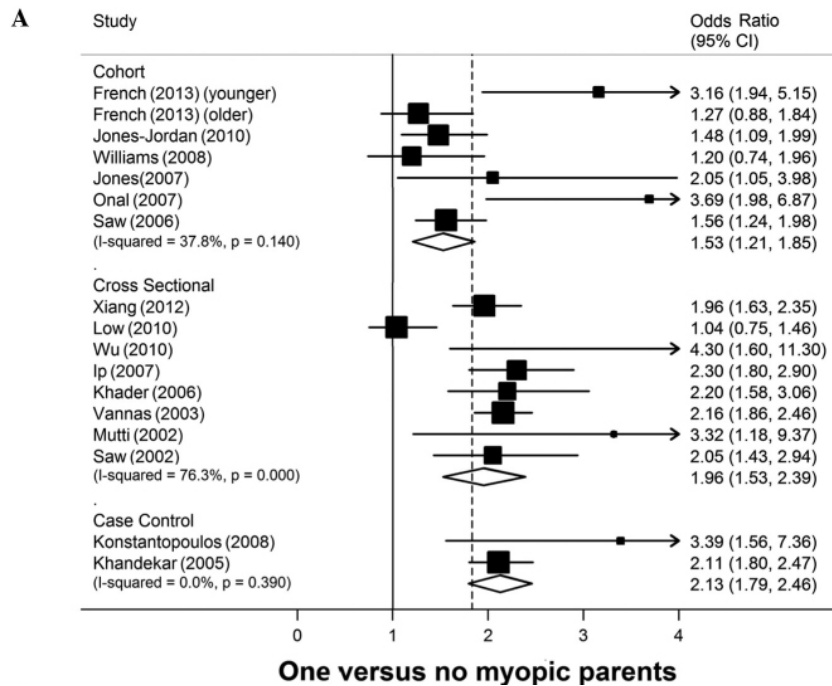
L'approccio iniziale alla ricerca dei fattori di rischio legati allo sviluppo della miopia legati alla componente genetica riguarda lo studio della storia familiare di miopia, seguito dalla localizzazione cromosomica nel processo e infine dalla caratterizzazione molecolare dei geni coinvolti (o non coinvolti)<sup>18</sup>.

Numerosi studi hanno rivelato come una storia genitoriale di miopia potrebbe essere collegata all'incidenza del difetto refrattivo, sebbene non è stato ancora pienamente appreso se la miopia genitoriale denoti una suscettività genica oppure sia frutto solamente della condivisione dello stesso ambiente di vita<sup>19,20</sup>.

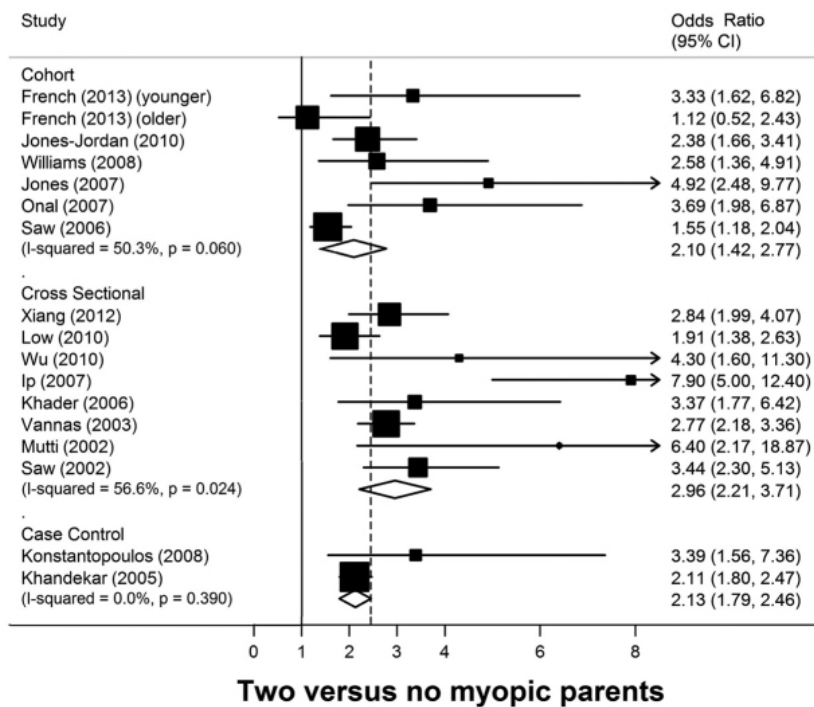
È stata compilata una meta-analisi<sup>19</sup> estraendo dati da studi diversi per investigare quantitativamente l'associazione tra miopia genitoriale e miopia nella prole. Sono stati analizzati sedici studi per un totale di 8393 casi di miopia provenienti da quattro continenti (Asia, Europa, Stati Uniti e Australia). I partecipanti di tutti gli studi (sia maschi che femmine) avevano un'età inferiore o uguale ai 31 anni; tramite dei questionari, è stato chiesto loro di comunicare la storia genitoriale di miopia e di specificare se i genitori indossassero come correzione, al tempo in cui è stato svolto lo studio, lenti oftalmiche o le lenti a contatto. Una buona parte degli studi analizzati ha identificato tramite refrazione la miopia dei partecipanti con valori al di sotto delle 0.50 D di equivalente sferico<sup>19</sup>, due studi invece al di sotto delle 0.75 D<sup>19</sup>; la miopia dei partecipanti di altri tre studi è stata misurata tramite autorefrattometria con cicloplegici, con valori inferiori alle 0.75 D per entrambi i meridiani principali<sup>19</sup>; in altri quattro studi, nei partecipanti è stata identificata una miopia inferiore ad 1.50 D<sup>19</sup>. La meta-analisi ha rivelato come la miopia genitoriale abbia un'associazione positiva con il rischio dei figli nello sviluppare la miopia. I bambini che presentano due genitori miopi hanno un rischio maggiore di sviluppare la miopia rispetto a quelli con un solo genitore miope (*Figura 4*).



**Figura 4.** Associazione tra il rischio per un bambino nello sviluppare la miopia avendo un genitore miope (A), o avendo entrambi i genitori miopi (B)<sup>19</sup>.



**B**



Il meccanismo che sta alla base di questa associazione è da ricercare tra le componenti genetiche, tra quelle ambientali e soprattutto nell'interazione tra geni e ambiente<sup>21</sup>; gli studi di Zadnick et al.<sup>20</sup> e l'*Orinda Longitudinal Study of Myopia*<sup>22</sup> (che ha raccolto dati su 716 bambini tra i 6 e i 14 anni) hanno evidenziato come i bambini con entrambi i genitori miopi avessero una lunghezza assiale del bulbo maggiore rispetto ai bambini con un solo (o con nessun) genitore miope, suggerendo come la forma di un occhio pre-miope possa essere influenzata dalla miopia genitoriale<sup>23</sup>, così come un alto numero genitori miopi sia associato ad un aumento della lunghezza assiale dell'occhio nell'infanzia<sup>20</sup>.

Una meta-analisi<sup>25</sup> riguardante i geni coinvolti nella formazione della matrice sclerale extracellulare (a cui si fa spesso riferimento durante la trattazione della miopia elevata) ha investigato le varianti geniche che causano la miopia elevata nella popolazione cinese della zona di Han, confermando che appena quattro singoli polimorfismi nucleotidici hanno influenza significativa sull'intero genoma. Queste modificazioni riguardando particolari loci nei geni VIPR2 e SNTB1, i quali vengono espressi a livello della retina e dell'epitelio pigmentato retinico; gli autori dello studio hanno avanzato l'ipotesi che siano proprio questi geni a incrementare la suscettività della popolazione nello studio allo sviluppo della miopia elevata. Una più recente ricerca meta-analitica<sup>24</sup> che ha incluso ventisette studi di individui con discendenza europea e cinque coorti asiatiche, ha individuato sedici nuovi loci genici che hanno espressione nei difetti refrattivi, negli individui con antenati europei; otto di questi loci sono condivisi anche con la popolazione asiatica. Questi loci sono parti di geni che hanno espressione per diverse funzioni, da quella di neurotrasmettitore (GRIA4) e di trasporto ionico (KCNQ5) a quelle di pertinenza prettamente oftalmica come i geni RDH5 per il metabolismo retinico, LAMA2 e BMP2 per il rimodellamento della matrice sclerale extracellulare e infine i geni SIX6 e PRSS56, responsabili dello sviluppo oculare. L'associazione di geni con la suscettività ereditaria della miopia potrebbe spiegare i risultati ottenuti dalla precedente meta-analisi.

La miopia con una storia genitoriale è di frequente associata ad un'origine ereditaria, anche se è noto che le famiglie condividano anche l'ambiente e lo stile

di vita oltre ai geni. In alternativa esiste una teoria secondo cui i genitori miopi hanno la tendenza a creare degli ambienti e delle condizioni di vita e lavoro per i propri figli che potrebbero portare allo sviluppo della miopia; ad esempio, se un genitore è spesso dedito alla lettura potrebbe influenzare le abitudini del figlio, o delle alte aspettative dal punto di vista del rendimento scolastico potrebbero precludere ai figli molte ore di attività all'aperto per invece concentrarsi sullo studio<sup>21</sup>. Uno studio meta-analitico<sup>27</sup> ha determinato che l'ereditarietà di un difetto refrattivo si attesti intorno 71%, il che suggerirebbe una maggiore influenza dei fattori genetici rispetto a quelli ambientali. Si tratta perciò di considerazioni che non presentano una base di letteratura scientifica molto estesa e con risultati spesso volte discordanti: di conseguenza andrebbero integrate con ulteriori studi riguardo tali fattori di rischio.

### 1.3 Fattori ambientali di rischio per lo sviluppo della miopia

Esistono numerosi studi relativi invece ai fattori ambientali e alla loro influenza sullo sviluppo della miopia.

Sebbene alcune ricerche suggeriscano come lo svolgere attività prossimali non sia direttamente associato alla miopia, altre evidenze più recenti indicano invece un chiaro collegamento tra attività prossimali e sviluppo miopico<sup>28</sup>. Nello specifico, la "attività prossimale" è stata definita e misurata in un gran numero di modi a seconda dello studio che la prendeva in esame (ad esempio: livello educativo, durata continuativa del tempo di studio, tempo speso a leggere libri per diletto, numero di libri letti alla settimana, tempo impiegato nella lettura e in lavori da vicino, tempo trascorso a studiare al chiuso, distanza di lavoro più ravvicinata, distanza di lettura ridotta, grandezza dei caratteri, attività davanti a un videoterminale) ed è quindi, per sua natura, difficile da quantificare. Ciononostante, attraverso la revisione sistematica e meta-analitica di Huang et al.<sup>28</sup> è stato appurato che un maggior tempo trascorso svolgendo attività prossimali è associato con un tasso di sviluppo miopico più alto, che incrementa del 2% per ogni ora di lavoro da vicino alla settimana.

Altri studi successivi confermano l'associazione di un certo quantitativo di lavoro prossimale con lo sviluppo e la progressione della miopia, spesso in modo indipendente dal tempo trascorso all'aperto<sup>29-31</sup>. Sia il paese che la zona di residenza (urbana o rurale) di un individuo sono associate con la familiarità alla miopia. Rose et al.<sup>32</sup> hanno dimostrato che la prevalenza della miopia in bambini (6 e 7 anni, di etnia cinese) è significativamente più bassa a Sydney (3.3%) che a Singapore (29.1%). Nella loro estesa meta-analisi basata su sondaggi sottoposti alla popolazione riguardo l'incidenza della miopia nei bambini, Rudnicka et al.<sup>33</sup> hanno mostrato differenze notevoli nella prevalenza di miopi tra i bambini in età scolare di discendenza cinese, basate sul paese di residenza: nei bambini dell'Asia meridionale che vivono in Australia, Inghilterra o Singapore, l'incidenza della miopia è di cinque volte maggiore rispetto ai bambini che vivono in India o in Nepal; non c'è invece apparente diversità nella prevalenza della miopia tra i bambini appartenenti a studi che riguardano Europa, Stati Uniti d'America e Oceania. Gli stessi autori hanno anche determinato che i bambini appartenenti ad ambienti di vita urbani hanno una probabilità di sviluppare la miopia di 2.6 volte in più dei bambini che vivono in ambienti rurali<sup>33</sup>.

Nel corso dell'ultima decade, la relazione tra il tempo trascorso all'aperto e lo sviluppo della miopia è stata indagata in maniera estensiva. Un recente studio randomizzato riguardante bambini della scuola elementare in Guangzhou (Cina)<sup>34</sup> ha riportato come sia avvenuta una riduzione del 9.1% nel tasso di incidenza della miopia, in un gruppo di bambini che hanno partecipato ad un programma di attività all'aperto che includeva una lezione obbligatoria di attività sportiva all'aperto della durata di 40 minuti (eseguita tutti i giorni dopo la fine delle lezioni scolastiche), rispetto ad un gruppo controllo: il 30.1% di bambini diventati miopi rispetto al 39.5% del gruppo controllo. Dei simili risultati sono stati riportati in uno studio precedente riguardante bambini taiwanesi che frequentavano la scuola primaria<sup>35</sup>; i tassi di incidenza della miopia erano rispettivamente 8.4% e 17.7% per il gruppo di intervento e il gruppo controllo. Un terzo studio su larga scala, riguardante bambini cinesi della scuola primaria, ha riportato una riduzione del tasso di incidenza della miopia del 4.8% nel gruppo di intervento rispetto al gruppo controllo<sup>36</sup>.

L'associazione tra il tempo trascorso all'aria aperta e la protezione contro lo sviluppo della miopia in bambini e adolescenti è stato riassunto in una meta-analisi<sup>37</sup>, che ha dimostrato come ogni in più alla settimana di attività all'aperto abbia un effetto benefico nella riduzione del tasso di incidenza della miopia del 2%. Un particolare risultato ottenuto dagli studi epidemiologici sui bambini ha evidenziato come il tempo trascorso all'aperto (fuori dalla scuola) facendo un'attività a distanza prossimale non è collegabile al tempo trascorso svolgendo attività diverse (sport, giochi, ecc.)<sup>37</sup>.

Un quantitativo inadeguato di vitamina D è stato suggerito come possibile meccanismo di collegamento tra lo sviluppo della miopia e un ridotto tempo trascorso all'aperto<sup>38,39</sup>. Oltre all'apporto grazie a prodotti di origine animale e integratori alimentari, la vitamina D è anche sintetizzata nella pelle quando questa viene esposta alla luce solare (e quindi alle radiazioni ultraviolette). Entrambe le sorgenti contribuiscono ai livelli di vitamina D nel siero. Alcuni studi hanno riportato livelli inferiori di vitamina D nel siero di individui miopi rispetto ad individui non miopi<sup>39,40</sup>; una correlazione con i difetti refrattivi sembra inevitabile, data l'associazione tra l'esposizione alla luce solare (all'aperto) e la miopia: l'evidenza di un rapporto causale tra questi fattori deriva da un minor numero di investigazioni che, dopo aver quantificato il tempo trascorso all'aperto, hanno confermato come la vitamina D nel siero e la miopia (o una lunghezza assiale del bulbo maggiore) siano significativamente associate<sup>41,41</sup>.

Come conferma anche la meta-analisi di Kai et al.<sup>19</sup> il tempo trascorso all'aperto aiuta a rallentare l'incremento della lunghezza assiale del bulbo e la velocità nel cambiamento del difetto refrattivo (nei bambini già miopi); mentre riduce il rischio di sviluppare la miopia nei bambini non-miopi. La ragione di tutto ciò potrebbe risiedere nella radiazione luminosa del sole, che raggiunge lunghezze d'onda di circa 550 nm, rispetto alla luce artificiale che arriva anche a lunghezze d'onda maggiori. La maggiore sensibilità nell'osservatore medio è proprio di 550 nm, da cui si evince come la percezione di radiazioni con lunghezze d'onda maggiori si traduca in una focalizzazione dell'immagine che avviene posteriormente alla retina, causando una situazione simile a quella che si otterrebbe posizionando

delle lenti negative di fronte all'occhio; è stato provato inoltre che questo effetto stimolerebbe la crescita del bulbo oculare e causerebbe quindi l'insorgere della miopia<sup>42</sup>. Un'altra ipotesi riguarda il meccanismo biologico di rilascio della dopamina, causato dalla percezione della luce, che riduce l'allungamento assiale del bulbo. Questa considerazione deriva da uno studio condotto da McCarthy e colleghi<sup>43</sup> su delle galline di razza White Leghorn Black Australorp, in cui un diffusore traslucido è stato posizionato sugli occhi di pulcini nati da appena un giorno; i pulcini sono stati sottoposti a un ciclo di 12 ore di luce e 12 ore di buio. È stato misurato un aumento della lunghezza assiale del bulbo dei volatili, che hanno sviluppato la miopia. Se il diffusore però veniva rimosso per 3 ore durante il periodo di luce, l'allungamento assiale raggiungeva livelli inferiori; inoltre, l'effetto protettivo della luce rimaneva se venivano iniettati degli agonisti per la dopamina nell'occhio dei pulcini invece di rimuovere il diffusore, mentre se venivano iniettati degli antagonisti dopaminergici e poi veniva rimosso il diffusore (nel periodo di luce), non si verificava l'effetto protettivo della luce. Altri studi condotti sui topi<sup>44,45</sup> hanno favorito l'ipotesi formulata da McCarthy<sup>43</sup>.

Il tempo trascorso all'aria aperta tuttavia è molto spesso ridotto a causa degli stili di vita "urbani"; ad esempio, l'esposizione allo smog presente nell'aria che respiriamo o il fatto che la maggior parte delle attività (scolastiche e lavorative) vengono svolte in ambienti chiusi, limitano le nostre possibilità di uscire e restare per qualche ora all'aperto. In conseguenza di ciò, un interrogativo che è naturale porsi è il seguente: può un'adeguata illuminazione negli ambienti interni prevenire lo sviluppo della miopia? I livelli di luminosità negli ambienti chiusi, rispetto all'aperto, sono notevolmente inferiori<sup>46</sup>; uno studio cinese ha riportato che aumentare i livelli di luminosità nelle aule di scuola da 100 a 500 lux (circa) ha ridotto l'incidenza della miopia nell'anno seguente, con un valore che dal 10% è passato al 4%<sup>32</sup>. Altri studi sono stati condotti a proposito della fonte di illuminazione usata negli ambienti chiusi: l'ANSES (*l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail*) francese ha raccomandato di non utilizzare sorgenti di luce a LED che emettono luce fredda (che ha una grande componente di luce blu) in luoghi frequentati da bambini (ad esempio reparti di ostetricia, asili, scuole, centri ricreativi) per prevenire una

possibile conseguenza dovuta alla fototossicità oculare<sup>47</sup>; una ricerca basata su uno studio su larga scala in Cina ha riportato livelli maggiori di miopia nei giovani adolescenti (13-14 anni) che usavano luci a LED per svolgere i compiti e lo studio, rispetto a coloro che utilizzavano lampade a incandescenza e fluorescenza<sup>46</sup>.

In definitiva, i fattori che influiscono sullo sviluppo della miopia sono probabilmente derivati da una combinazione tra educazione, attività prossimale e tempo trascorso all'aperto. Ulteriori evidenze scientifiche sono da fornire per uniformare le conoscenze su cui si basano le ipotesi formulate fino ad oggi.

## 2 Progressione miopica: caratteristiche e possibili fattori causali

Riprendendo brevemente le considerazioni esposte nel capitolo precedente, un errore refrattivo è presente nel primo periodo post-natale comunemente sia negli animali che negli uomini, con una maggiore incidenza di ipermetropia. A seguito degli stimoli biochimici prodotti dallo sfuocamento retinico (causato dalla presenza dell'errore refrattivo), il processo di emmetropizzazione modula la crescita assiale dell'occhio (che inizialmente è troppo corto per garantire una visione nitida), per far combaciare il piano retinico con quello del fuoco immagine prodotto dai raggi luminosi che attraversano cornea, pupilla, cristallino e il resto delle strutture interne dell'occhio. È un meccanismo adattivo che si presenta nei primi due anni di vita<sup>14,15</sup>, anche se durante la prima infanzia, nonostante la riduzione del difetto refrattivo iniziale (la cui entità risulta essere bassa nella maggior parte dei casi), la crescita assiale del bulbo prosegue, suggerendo come l'emmetropizzazione continui attivamente a cercare di far combaciare la lunghezza assiale e il potere totale dell'occhio; alcuni occhi, tuttavia, vanno incontro ad un ulteriore allungamento assiale, che li porta oltre il punto di emmetropia, ovvero nella condizione di miopia.

Alcuni studi hanno messo in correlazione direttamente la progressione della miopia e l'allungamento assiale del bulbo nei bambini, valutandone la relazione in un certo periodo di tempo e attestando come esista una notevole influenza dell'allungamento bulbare con l'aumentare della miopia<sup>48-50</sup>.

Nel COMET (*Correction Of Myopia Evaluation Trial*)<sup>51</sup>, sono stati seguiti 469 bambini di età ed etnie diverse (*Tabella I*), per controllare la progressione della miopia utilizzando una correzione con lenti oftalmiche monofocali e una con lenti oftalmiche progressive. Lo studio, della durata di tre anni, è stato poi ripreso da Hou<sup>52</sup> e gli stessi ricercatori del COMET, che hanno proseguito le valutazioni riguardo la variazione nella lunghezza assiale dei partecipanti per un lasso di tempo di 14 anni.



**Tabella I.** Caratteristiche dei partecipanti allo studio COMET (n= 431)<sup>51</sup>.

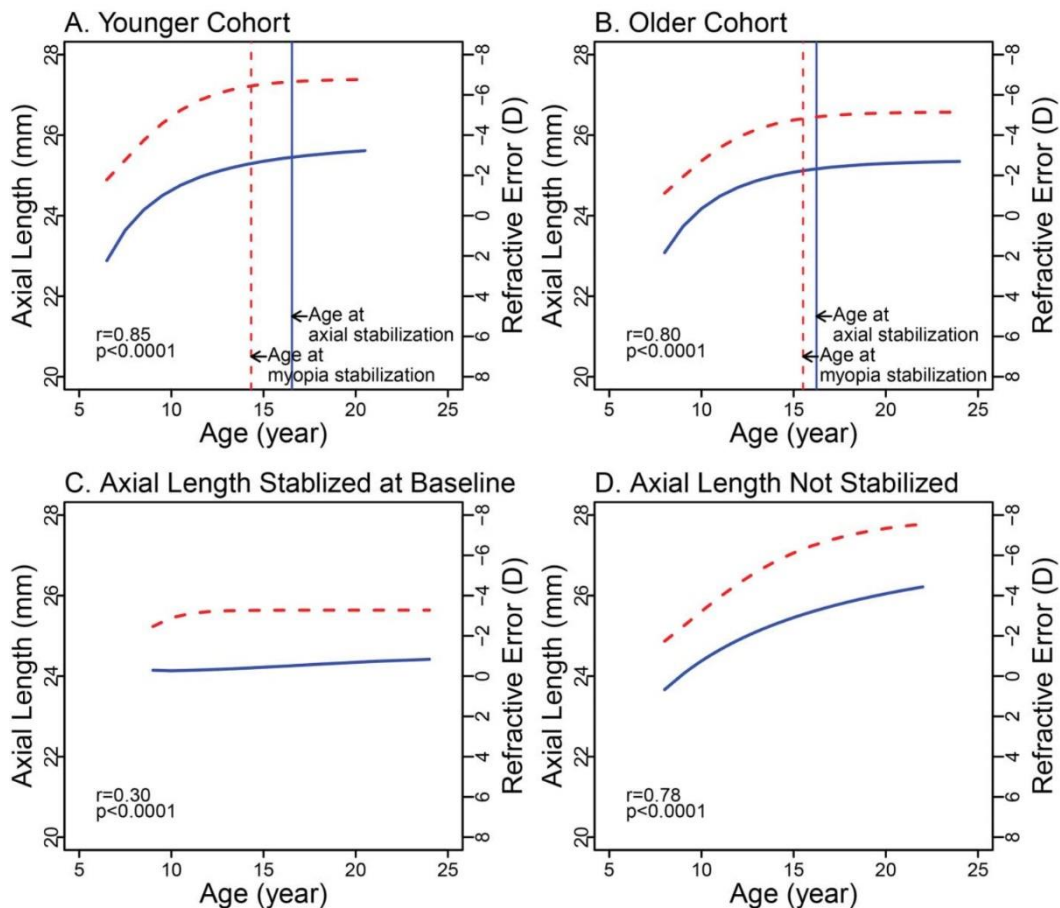
Characteristic	Overall, n=431, n (%)	Younger Cohort, n=30, n (%)	Older Cohort, n=334, n (%)
Baseline age			
Mean (SD)	9.81 (1.31)	7.41 (0.51)	10.06 (1.06)
Ethnicity			
African American	115 (27)	10 (33)	88 (26)
Asian	33 (8)	2 (7)	26 (8)
Hispanic	63 (15)	3 (10)	49 (15)
Mixed	22 (5)	1 (3)	17 (5)
White	198 (46)	14 (47)	154 (46)
Sex			
Male	202 (47)	11 (37)	158 (47)
Female	229 (53)	19 (63)	176 (53)
Number of myopic parents <sup>b</sup>			
None	35 (16)	2 (17)	29 (16)
1	106 (47)	4 (33)	87 (49)
2	84 (37)	6 (50)	61 (34)

Characteristic	Axial Stabilized at Baseline, n=19, n (%)	Axial Not Stabilized, n=48, n (%)
Baseline age		
Mean (SD)	11.05 (0.85)	9.08 (1.41)
Ethnicity		
African American	9 (47)	8 (17)
Asian	1 (5)	4 (8)
Hispanic	1 (5)	10 (21)
Mixed	1 (5)	3 (6)
White	7 (37)	23 (48)
Sex		
Male	9 (47)	24 (50)
Female	10 (53)	24 (50)
Number of myopic parents <sup>b</sup>		
None	0 (0)	4 (15)
1	3 (33)	12 (44)
2	6 (67)	11 (41)

**Legenda.** SD= deviazione standard.

I partecipanti sono stati divisi in due corti a secondi dell'età: la "Coorte dei più Giovani" (*Younger Cohort*), che comprende bambini con un'età di partenza compresa tra i 6 e gli 8 anni (e che ha subito un allungamento assiale dopo l'età di partenza) e "Coorte dei più Anziani" (*Older Cohort*), i cui componenti sono bambini più vecchi di 8 anni (sempre con allungamento assiale rilevato a partire dall'età baseline)<sup>51,52</sup>; in entrambe le coorti, è stato evidenziato un pattern di crescita assiale formato da una rapida crescita seguita da un più lento allungamento e una stabilizzazione successiva, come mostrato in *Figura 5A* e *Figura 5B*.



**Figura 5.** Allungamento assiale medio e progressione miopica dalle analisi delle coorti. Le linee curve blu rappresentano la lunghezza assiale, mentre le linee rosse tratteggiate la progressione della miopia; le linee blu verticali e le linee rosse tratteggiate verticali indicano rispettivamente l'età di stabilizzazione dell'asse e della miopia;  $r$  = correlazione semi-parziale tra la lunghezza assiale e la curva miopica basata su un modello lineare misto. A: Younger Cohort; B: Older Cohort; C: Axial Length Stabilized at Baseline Cohort; D: Axial Length Not Stabilized at Baseline Cohort<sup>51</sup>.

Dagli 8 agli 11 anni, la crescita durante il periodo dei tre anni successivi alla raccolta dei dati baseline, è stata di 0.9 ( $\pm 0.3$ ) millimetri nella “Coorte dei più Giovani” e di 1.10 ( $\pm 0.3$ ) millimetri nella “Coorte dei più Anziani”; dopo un lasso di tempo di tre anni (quindi nel periodo dei 13-16 anni), l’ulteriore allungamento è risultato essere simile sia nel gruppo dei giovani che in quello degli anziani, e ha mostrato un rallentamento attestandosi a circa 0.3 ( $\pm 0.1$ ) millimetri all’anno (approssimativamente 1/3 della crescita iniziale). In *Figura 5C* invece, viene mostrato come il gruppo che ha subito la stabilizzazione dell’allungamento assiale (*Axial Length Stabilized at Baseline Cohort*), durante lo studio abbia fatto registrare un allungamento inferiore agli 0.06 millimetri per anno; viceversa, nel gruppo che ha mostrato un continuo allungamento assiale (*Axial Length Not Stabilized at Baseline Cohort*), è stata misurata una crescita di circa 1.0 ( $\pm 0.4$ ) millimetri

all'anno, sia nei giovani che nei più anziani (dagli 8 agli 11 anni). Nello stesso gruppo, nel periodo dei 13-16 anni, è stato misurato un incremento nella lunghezza assiale di 0.5 ( $\pm 0.1$ ) millimetri ogni anno (quindi circa la metà), senza rilevare alcuna stabilizzazione fino all'ultima visita di controllo (*Figura 5D*).

A stabilizzazione avvenuta è stata registrata l'età media dei 364 partecipanti: nella Coorte dei più Giovani l'età media era di 16.3 ( $\pm 2.4$ ) anni, nei più anziani invece di 25.2 ( $\pm 0.9$ ) anni (*Tabella I*); come si evince dai dati raccolti in *Tabella II*, non sono presenti grosse differenze tra la stabilizzazione della crescita assiale e l'età delle due coorti. Inoltre, dalle analisi effettuate sui dati raccolti, è emerso come una stabilizzazione avvenuta ad età maggiore corrisponda ad una lunghezza assiale maggiore.

**Tabella II.** Stima di età e stabilizzazione della lunghezza assiale e loro correlazione. Il gruppo di "Lunghezza Assiale Stabilizzata ai valori Baseline" ("Axial Length Stabilized at Baseline" cohort) (n= 19) e il gruppo "Lunghezza Assiale Non Stabilizzata ai valori Baseline" ("Axial Not Stabilized" cohort) (n= 48) non sono stati inclusi a causa dell'assenza dei parametri di stabilizzazione assiale per i due gruppi<sup>51</sup>.

	Overall n=364, Mean (SD)	Younger Cohort n=30, Mean (SD)
Age at stabilization (yrs)	16.3 (2.4)	16.5 (2.7)
Axial length at stabilization (mm)	25.2 (0.9)	25.5 (0.9)
Pearson Correlation between age and axial length at stabilization	0.44	0.48
P	<0.0001	0.008
	Older Cohort n=334, Mean (SD)	
Age at stabilization (yrs)	16.2 (2.4)	
Axial length at stabilization (mm)	25.2 (0.9)	
Pearson Correlation between age and axial length at stabilization	0.44	
P	<0.0001	

**Legenda.** SD= deviazione standard; yrs= years (anni).

Sempre tramite i dati raccolti nel COMET, sono state evidenziate le possibili associazioni con la crescita del bulbo e altri fattori: nello specifico è risultata una stretta correlazione con sesso e numero di genitori miopi dei partecipanti, mentre i dati non hanno mostrato una corrispondenza tra la stabilizzazione della crescita bulbare e l'etnia dei partecipanti (*Tabella II*); gli occhi dei maschi hanno mostrato una lunghezza assiale media maggiore ( $25.45 \pm 0.06$  millimetri) rispetto alle femmine ( $25.02 \pm 0.07$  millimetri), e nonostante la differenza rilevata sia nei valori *baseline* che nelle visite successive, il tasso di crescita misurato per ambo i sessi è risultato essere simile. Il 18% dei partecipanti presentava entrambi i genitori miopi

ed è risultato avere la lunghezza assiale maggiore, sebbene la lunghezza assiale alla stabilizzazione tra i gruppi formati su base genitoriale (nessun genitore miope, un genitore miope e entrambi i genitori miopi) abbia presentato differenze solamente nel gruppo degli zero (9% dei partecipanti) e dei due genitori miopi. In questo ampio studio longitudinale durato 14 anni che ha seguito numerosi partecipanti di diverse etnie che hanno partecipato allo studio COMET, sono stati identificati tre pattern di cambiamento assiale durante il corso degli anni: il primo composto dall'84.4% dei partecipanti (sia della Coorte dei Giovani che di quella degli Anziani), ha mostrato delle somiglianze nel rapido allungamento assiale avvenuto nei primi tre anni dello studio, seguito da un rallentamento nell'età compresa tra i 13 e i 16 anni e una successiva stabilizzazione avvenuta ad un'età di circa 16.3 ( $\pm 2.4$ ) anni; il secondo gruppo (il 4.4% dei partecipanti), chiamato il gruppo di "Lunghezza Assiale Stabilizzata ai Valori Baseline" (*Axial Length Stabilized at Baseline Cohort*) ha mostrato un cambiamento irrisorio e trascurabile sino alla fine dello studio; il terzo e ultimo gruppo, quello di "Lunghezza Assiale Non Stabilizzata ai valori Baseline" (*Axial Length Not Stabilized at Baseline Cohort*) composto dal restante 11.2% dei partecipanti, sebbene inizialmente presentasse un pattern di crescita assiale simile a quello della "Coorte dei più Giovani" e a quello della "Coorte dei più Anziani", si è modificato in un cambiamento meno lento rispetto al gruppo di partenza, e non ha raggiunto una stabilizzazione nemmeno alla fine dei 14 anni di osservazione.

Lo studio COMET ha poi fornito, tramite l'analisi dei dati raccolti<sup>52</sup>, un "modello" di indagine per controllare la stabilizzazione assiale nel corso degli anni: grazie all'elaborazione di una complessa funzione matematica individuale (cioè caratteristica di ciascun partecipante) sono stati infatti confrontati i valori derivati dal calcolo annuale eseguito tramite questa funzione e quelli nella variabilità statistica caratteristica delle misurazioni assiali effettuate ogni anno tramite scansione ad ultrasuoni; è emerso come un incremento annuale nei valori della funzione individuale, se inferiore alla variabilità di misurazione assiale (0.06 millimetri), denotava una effettiva stabilizzazione nell'allungamento assiale.

$$y = \text{intercetta} + ax(\text{età})^{-2} + bx(\text{età})^{-1}$$

Nell'equazione,  $a$  e  $b$  sono coefficienti polinomiali da stimare, mentre  $-2$  e  $-1$  sono valori che se inseriti nella funzione polinomiale la rendevano adatta per il 97% dei partecipanti.

In definitiva, l'analisi dei dati raccolti mostra una media di circa 16.3 anni nella stabilizzazione dell'allungamento assiale (*Tabella III*), dato che è rimasto pressoché invariato anche considerando le differenze tra il sesso dei partecipanti ( $16.19 \pm 0.17$  anni per i maschi,  $16.33 \pm 0.18$  anni per le femmine): i fattori che controllano la cessazione nella crescita bulbare non sono statisticamente attribuibili perciò al sesso.

**Tabella III.** Età (in anni) a stabilizzazione assiale avvenuta e fattori associati ( $N = 364$ )<sup>52</sup>.

Participant Characteristic	n	Age (y) Mean [SE]
Ethnicity <sup>c</sup>		
African American	98	16.29 [0.24]
Asian	28	16.12 [0.45]
Hispanic	52	15.96 [0.22]
Mixed	18	16.27 [0.64]
White	168	16.38 [0.20]
Sex <sup>c</sup>		
Male	169	16.19 [0.17]
Female	195	16.33 [0.18]
Number of myopic parents <sup>d</sup>		
None	31	15.91 [0.38]
1	91	16.36 [0.26]
2	67	16.54 [0.31]

**Tabella IV.** Lunghezza assiale (millimetri) a stabilizzazione assiale avvenuta e fattori associati ( $N = 364$ ).

Participant Characteristic	n	Axial Length (mm) Mean [SE]
Ethnicity <sup>c</sup>		
African American	98	25.17 [0.09]
Asian	28	25.47 [0.15]
Hispanic	52	25.30 [0.11]
Mixed	18	25.46 [0.17]
White	168	25.17 [0.07]
Sex <sup>c</sup>		
Male	169	25.45 [0.06]
Female	195	25.02 [0.07]
Number of myopic parents <sup>d</sup>		
None	31	25.05 [0.14]
1	91	25.20 [0.10]
2	67	25.45 [0.11]

**Legenda.** SE= equivalente sferico.

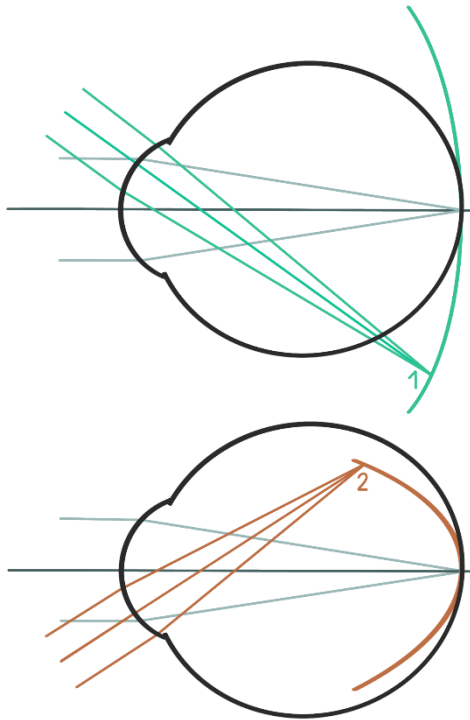
La differenza nella lunghezza assiale alla stabilizzazione (*Tabella IV*) è invece da attribuire al sesso dei partecipanti; i maschi presentavano infatti un occhio più allungato rispetto alle femmine, differenza che si presentava già all'inizio dello studio: i valori *baseline* mostrano un occhio più lungo di circa 0.44 millimetri nei maschi<sup>53</sup>, differenza che si è mantenuta più o meno stabile durante la crescita assiale, visto che il tasso di crescita nei maschi e nelle femmine è risultato essere più o meno lo stesso. Anche altri fattori come l'etnia e il numero di genitori miopi hanno fatto riscontrare evidenze non statisticamente importanti: l'etnia non sembra giocare un ruolo fondamentale nell'allungamento assiale, mentre è emerso come chi possieda anche solo un genitore miope possa mostrare un incremento nella lunghezza assiale. Nello studio viene anche supportata una forte associazione tra l'allungamento assiale e la progressione della miopia: nel 74% dei partecipanti (14 individui su 19) la cui lunghezza assiale non è variata in 14 anni, la miopia è rimasta invariata.

È stato evidenziato anche come la stabilizzazione della lunghezza assiale tenda ad avvenire lievemente dopo la stabilizzazione della miopia: nella "Coorte dei più Giovani" la miopia si è stabilizzata a 14.3 ( $\pm 3.4$ ) anni, mentre la lunghezza assiale a 16.5 ( $\pm 2.7$ ) anni; nella "Coorte dei più Anziani" i valori sono stati di 15.5 ( $\pm 3.6$ ) anni per la miopia e 16.2 ( $\pm 2.4$ ) anni per la lunghezza assiale. Ciò avanza la possibilità che i fattori che determinano l'allungamento miopico dell'asse bulbare si vadano ad aggiungere a quelli che invece permettendo una normale crescita oculare con l'età (nei bambini, ad esempio, il cui occhio cresce normalmente pur mentendo uno stato di emmetropia durante l'infanzia<sup>54</sup>): forse, i fattori che generano un allungamento assiale collegato alla miopia sono aggiunti ai fattori geneticamente controllati che consentono la formazione della finale lunghezza assiale<sup>52</sup>. Il fatto che l'allungamento assiale che genera la miopia sia separato dalla normale crescita dell'occhio è supportato dal fatto che le due cose non si stabilizzano alla stessa età: l'eccesso di allungamento che produce la miopia potrebbe dissiparsi prima della fine della normale crescita assiale e un certo allungamento assiale potrebbe proseguire oltre senza incrementare la miopia. Il forte parallelismo tra miopia e lunghezza assiale contrasta però con l'assenza di una corrispondenza tra la progressione della miopia e le biometrie effettuate su

cornea e cristallino. In 14 anni infatti, il potere corneale è diminuito di sole 0.25 D in oltre 400 partecipanti<sup>55</sup>, mentre è stata riscontrata una diminuzione (seguita da un aumento) nello spessore del cristallino (in 11 anni di *follow up*) con un pattern simile per tutti i partecipanti, ma senza alcuna correlazione tra la miopia raggiunta e il minor spessore rilevato<sup>56</sup>; come mostrato nei valori baseline del COMET<sup>52</sup>, le femmine presentano una lunghezza assiale minore dei maschi, ma una cornea più curva in media (44.0 D nel meridiano orizzontale contro le 43.0 D dei maschi), con un risultato che compensa le differenze nella lunghezza assiale e “equilibra” le miopia rilevate. Questa analisi favorisce la considerazione che il cambiamento nella lunghezza assiale sia primariamente determinante (più delle variazioni nelle altre strutture ottiche oculari) nella variazione del difetto refrattivo<sup>57,58</sup>.

### 2.1 *Defocus*, refrazione periferica e progressione miopica

Quando utilizziamo il termine *defocus*, facciamo riferimento ad una condizione visiva in cui l’immagine a noi percepita non è nitida, a fuoco; ciò accade quando i raggi luminosi che attraversando le strutture dell’occhio convergono anteriormente o posteriormente (più o meno in prossimità, a seconda dell’ametropia presente) al piano di focalizzazione retinico. Nel nostro caso quindi, utilizziamo il termine *defocus* per riferirci alla convergenza dei raggi luminosi che non si verifica sul piano della retina, traducendosi nella percezione di un’immagine sfuocata. A seconda della zona di convergenza dei raggi luminosi, se anteriore o posteriore alla retina, distinguiamo il *defocus* miopico e il *defocus* ipermetropico; questi due termini derivano dai difetti refrattivi stessi di miopia e ipermetropia, caratterizzati dalla convergenza dei raggi luminosi rispettivamente anteriormente e posteriormente al piano retinico (*Figura 6*).

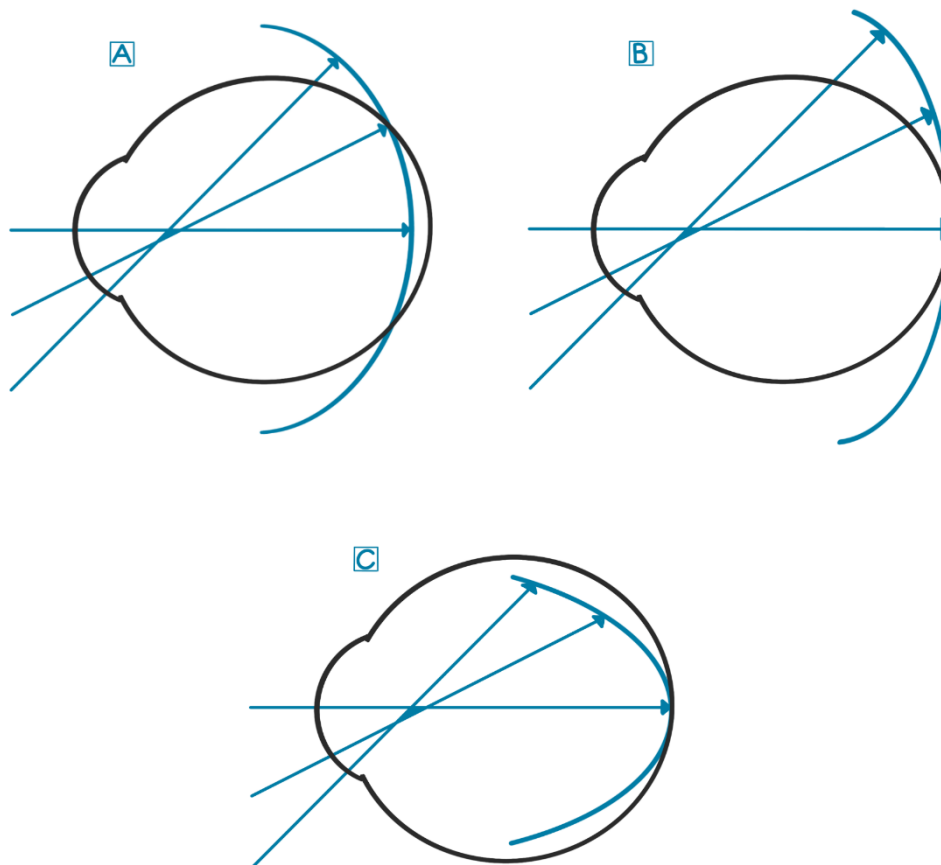


**Figura 6.** Rappresentazione di raggi luminosi (in verde) la cui convergenza posteriormente alla retina causa un defocus ipermetropico (1); nel caso di una convergenza che si verifica anteriormente alla retina (linee arancioni), avremo invece il caso di un defocus miopico (2) (elaborazione personale).

Come è noto, la retina costituisce lo strato più interno del bulbo oculare ed è situata tra la coroide (la tonaca vascolare che riveste la camera posteriore del bulbo oculare ed è adibita principalmente alla nutrizione e all'eliminazione delle sostanze di rifiuto) e l'umor vitreo (sostanza gelatinosa composta dal 98% di acqua che posteriormente aderisce alla regione foveale)<sup>1</sup>. Si tratta di un tessuto composto da molti strati di cellule, tra cui le cellule orizzontali, le cellule amacrine, le cellule di Muller e le cellule gangliari (tra le altre); posteriormente agli strati composti dalle cellule sopraccitate, sono poi presenti i fotorecettori: si tratta di elementi nervosi adibiti alla trasformazione dello stimolo luminoso in segnale elettrico, si dividono in due categorie a seconda sia della composizione anatomica che della funzione tramite cui sono caratterizzati e prendono il nome di coni e bastoncelli. Senza dilungarci eccessivamente nella descrizione anatomofisiologica dei fotorecettori retinici, possiamo riassumere le caratteristiche dei coni nelle seguenti: presenti in numero di circa 7 milioni, sono maggiormente concentrati nella regione foveale e consentono la visione centrale, con la discriminazione dei dettagli dell'immagine e la percezione dei colori; i bastoncelli, viceversa, occupano



una superficie della retina di circa centomila millimetri quadrati, in quanto presenti soprattutto nelle zone periferiche della retina (e in numero di circa 120 milioni), consentendo la visione periferica e a bassa luminanza. Man mano che percorriamo la retina dalla regione foveale alla sua periferia, inoltre, lo spazio fisico presente tra un fotorecettore e l'altro aumenta, causando la perdita di acuità visiva (anche in condizione fotopiche, cioè di luce) e generando una rappresentazione retinica dello stimolo visivo più grossolana<sup>1</sup>. Ciò si traduce nella differenza di nitidezza che caratterizza le immagini retiniche che si formano nel centro della retina (fovea) e nella sua periferia<sup>1</sup>. Parlando di refrazione periferica, quindi, facciamo riferimento alla posizione sul piano retinico del punto in cui convergono i raggi luminosi al di fuori dell'asse visivo primario (ovvero quella linea spezzata immaginaria che unisce il centro della fovea con il centro del diametro pupillare e il centro corneale); l'asse visivo primario comprende i raggi luminosi paralleli all'asse anteroposteriore del bulbo oculare, che raggiungono la retina orizzontalmente e si focalizzano sulla fovea. Attualmente, l'ipotesi più accreditata circa la progressione della miopia, riguarda proprio la formazione del *defocus* periferico ipermetropico, che sembra proprio funzionare come stimolo per l'allungamento delle strutture oculari nel tentativo di far combaciare le zone periferiche della retina con i punti di focalizzazione dei raggi luminosi non parassiali, per ovviare al problema della formazione di immagini non nitide. Nei soggetti miopi, la correzione sferica dell'errore refrattivo aumenta il defocus ipermetropico. Aumentando la curvatura effettiva del campo è possibile correggere oltre all'errore refrattivo centrale anche quello periferico. Se questo non viene fatto, l'occhio continua il suo allungamento per poter focalizzare più nitidamente sulla retina anche gli oggetti proiettati in periferia determinando un progressivo aumento della miopia<sup>22</sup> (*Figura 7*).



**Figura 7.** Rappresentazione grafica schematica della formazione dell'immagine in un occhio miope (A), in un occhio miope corretto con una correzione sferica (B), e della formazione di un'immagine ottimale per prevenire l'allungamento assiale e la progressione miopica (C) (elaborazione personale).

## 2.2 Fattori che influiscono sulla progressione miopica

Quando viene presentato un *target* prossimale o vengono anteposte delle lenti negative ad un individuo, nella maggior parte dei casi si verifica il fenomeno del *lag* accomodativo: il sistema visivo accomoda meno di quanto servirebbe effettivamente per portare a fuoco il *target*. Il *lag* accomodativo quindi non è altro che la differenza tra le diottrie di accomodazione dello stimolo e quelle della risposta<sup>59</sup>. Nello studio di Anderson e colleghi<sup>59</sup> sono state misurate le risposte accomodative di 101 persone (di età compresa tra i 3 e i 40 anni), tramite l'utilizzo di un *target* prossimale posto a 33.3 centimetri, tramite autorefrattometro; il *target* era visto monocularmente ed era presentato ad alto contrasto. La misurazione della risposta accomodativa era ottenuta nel momento in cui il soggetto comunicava di aver visto il *target*, a seguito dell'introduzione di una

domanda accomodativa sempre crescente (dalle -1.00 alle -4.00 D) tramite lenti oftalmiche posizionate davanti all'occhio con visione. La massima ampiezza accomodativa è stata determinata antepoendo le negative finché la risposta misurata non raggiungeva una situazione in cui non cambiava con l'aggiunta di ulteriori lenti. I risultati ottenuti hanno evidenziato come il *lag* accomodativo abbia subito un incremento man mano che veniva aumentato lo stimolo accomodativo (quindi con l'aumentare delle diottrie nelle lenti negative) per l'intero gruppo, sebbene ci fossero alcune differenze a seconda dell'età dei partecipanti.

E proprio un alto valore di *lag* accomodativo può influire sull'insorgere della miopia e sulla sua progressione<sup>60,61</sup>; la misurazione clinica dell'accomodazione relativa positiva (ARP), il cui valore proviene dall'addizione di lenti negative binocularmente fino alla percezione dello sfuocamento dell'immagine, riporta valori ridotti nei soggetti miopi<sup>62,63</sup>. Come è stato dimostrato in un modello di studio riguardante animali miopi<sup>64</sup>, una possibile conseguenza di una ridotta risposta accomodativa per un *target* prossimale (come un testo durante la lettura) può essere la sperimentazione, per lunghi periodi di tempo, di un *defocus* retinico periferico, che potrebbe portare ad un allungamento assiale del bulbo, soprattutto influenzando su camera posteriore e umor vitreo.

Una diretta associazione tra attività prossimale e miopia, come già enunciato per altri studi, è difficile da ottenere, soprattutto per la difficoltà nel misurare effettivamente l'attività da vicino; la presenza di articoli nella letteratura scientifica riguardante studi di questo tipo, ha tuttavia confermato come ci sia un certo collegamento tra questi due fattori, sebbene in maniera molto ridotta<sup>65,66,67</sup>. Dalle osservazioni condotte in questi studi è emerso come i soggetti miopi tendono ad accorciare la distanza del lavoro prossimale rispetto agli individui emmetropi<sup>68</sup> e la progressione miopica è risultata essere significativamente maggiore per attività prossimali svolte a distanza ridotta<sup>69</sup>. Viene anche riportato uno *shift* verso la condizione di esoforia nel momento in cui la miopia progredisce, e in maniera analoga una progressione miopica avviene in maniera più rapida nei bambini che presentano una esoforia da vicino<sup>70</sup>; la conclusione a cui portano queste considerazioni riguarda il fatto che un bambino con esoforia deve rilassare

l'accomodazione per ridurre la convergenza accomodativa e quindi mantenere la visione binoculare singola e nitida: la riduzione nell'accomodazione potrebbe quindi produrre un *defocus* ipermetropico durante l'attività prossimale, in un circolo vizioso che alimenta la progressione miopica<sup>71</sup>.

Sembra che anche il livello di difetto refrattivo abbia una correlazione con la progressione della miopia: sebbene i dati presenti a riguardo siano molto limitati e non tengano conto dei fattori di rischio, dell'età di sviluppo della miopia e della non linearità della progressione miopica, da alcuni studi<sup>72,73</sup> emerge come una miopia più elevata potrebbero presentare una progressione maggiore e in intervalli temporali più brevi. Lo studio COMET<sup>71</sup> ha riportato dei dati interessanti riguardo i fattori che influiscono maggiormente nel trattamento della miopia tramite correzione con lenti monofocali e progressive, come il *lag* accomodativo e la quantità di miopia. L'effetto del trattamento è stato significativamente maggiore nei bambini che presentavano un *lag* accomodativo più alto rispetto a quelli con *lag* più basso (0.33 D e 0.07 D rispettivamente), mentre i bambini con un livello di miopia più elevato hanno mostrato una risposta inferiore al trattamento rispetto ai bambini con miopia più ridotta (0.10 D e 0.30 D rispettivamente). La differenza di trattamento maggiore (0.77 D) è stata ottenuta nei bambini con *lag* accomodativo elevato ed esoforia prossimale: i bambini corretti con lenti progressive hanno avuto la minor progressione della miopia (0.98 D) mentre i bambini corretti con lenti monofocali la maggiore (1.75 D); i bambini con ortoforia, senza considerare il *lag* accomodativo, hanno mostrato una risposta mite al trattamento in entrambi i casi, mentre i bambini con exoforia prossimale hanno mostrato poca differenza tra i due trattamenti. Per quanto riguarda la distanza di lettura, l'effetto di trattamento maggiore è stato osservato nei bambini con *lag* elevato e distanza di lettura ridotta; nei bambini con una miopia iniziale minore e un *lag* accomodativo elevato hanno mostrato una risposta maggiore al trattamento rispetto ai bambini con miopia iniziale e *lag* inferiori e rispetto anche ai bambini che presentavano una miopia di partenza più elevata. Infine, nei bambini che hanno svolto un quantitativo di ore maggiore di attività prossimale durante la settimana e che presentavano un *lag* maggiore hanno risposto più positivamente al trattamento rispetto ai bambini che hanno svolto meno ore di

attività prossimale e rispetto ai bambini che presentavano un *lag* ridotto (e un grande quantitativo di attività prossimale svolta). In *Tabella V* sono stati raccolti tutti i valori numerici.

**Tabella V.** Progressione miopica ed effetto del trattamento dopo 3 anni (in diottrie), stratificati tramite il valore baseline di lag accomodativo e tipologia di lenti per i fattori baseline di forie, distanza di lettura, livello di miopia e attività prossimale<sup>71</sup>.

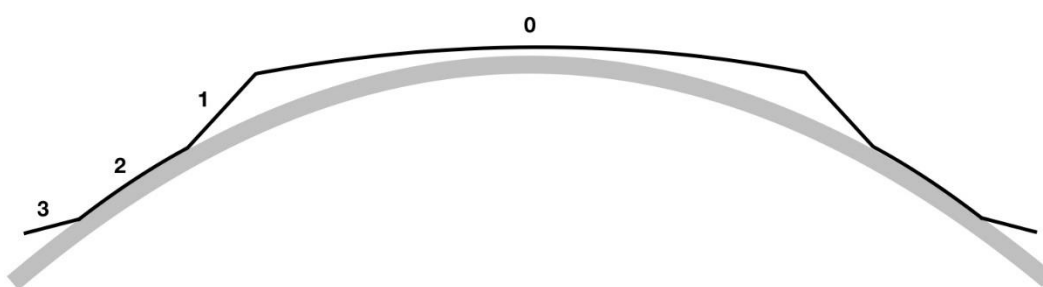
Baseline Factors	Larger Lag ( $\geq 0.43$ D)				
	PAL		SVL		Diff. PAL – SVL (95% CI)
	<i>n</i>	Mean	<i>n</i>	Mean	
Phoria ( $\Delta$ ) (cover test)*					
Eso ( $\geq 2$ )	42	-1.08§	34	-1.72	0.64   (0.08, 1.19)
Ortho (-1-1)	46	-1.39	63	-1.64	0.25 (-0.22, 0.72)
Exo ( $\leq -2$ )	26	-1.32	22	-1.30	-0.02 (-0.72, 0.68)
Reading distance (cm)†					
<31.2	64	-1.24	52	-1.68	0.44   (0.01, 0.86)
$\geq 31.2$	49	-1.33	62	-1.54	0.21 (-0.21, 0.65)
Level of myopia (D)*					
Less myopia ( $\geq -2.25$ )	44	-1.11	60	-1.59	0.48   (0.02, 0.93)
More myopia ( $< -2.25$ )	70	-1.40	59	-1.62	0.22 (-0.18, 0.61)
Near work (diopter-hours/week)‡					
>104.5	32	-1.14	38	-1.56	0.42 (-0.12, 0.96)
$\leq 104.5$	24	-1.40	37	-1.58	0.18 (-0.42, 0.77)
Baseline Factors	Smaller Lag ( $< 0.43$ D)				
	PAL		SVL		Diff. PAL – SVL (95% CI)
	<i>n</i>	Mean	<i>n</i>	Mean	
Phoria ( $\Delta$ ) (cover test)*					
Eso ( $\geq 2$ )	55	-1.24	55	-1.15	-0.09 (-0.55, 0.37)
Ortho (-1-1)	46	-1.14	45	-1.49	0.35 (-0.16, 0.85)
Exo ( $\leq -2$ )	19	-1.59	15	-1.51	-0.08 (-0.91, 0.75)
Reading distance (cm)†					
<31.2	64	-1.34	44	-1.48	0.14 (-0.30, 0.59)
$\geq 31.2$	56	-1.23	69	-1.30	0.07 (-0.35, 0.47)
Level of myopia (D)*					
Less myopia ( $\geq -2.25$ )	64	-1.19	67	-1.35	0.16 (-0.23, 0.56)
More myopia ( $< -2.25$ )	56	-1.38	48	-1.34	-0.04 (-0.49, 0.40)
Near work (diopter-hours/week)‡					
>104.5	26	-1.22	31	-1.33	0.11 (-0.49, 0.71)
$\leq 104.5$	38	-1.34	31	-1.12	-0.22 (-0.77, 0.33)

**Legenda.** D= diottrie; Mean= media;  $\Delta$ = diottrie prismatiche.

Gli effetti, osservati dopo 3 anni, sono stati riscontrati anche dopo il primo anno di trattamento, sebbene in maniera inferiore<sup>71</sup>. Inoltre, anche un rapporto  $AC/A$  elevato sembra influire negativamente sulla progressione della miopia<sup>74,75</sup> ed è anche una caratteristica comune ai bambini miopi (rispetto agli emmetropi), perché i miopi presentano una notevolmente ridotta capacità accomodativa e una convergenza accomodativa leggermente maggiore della condizione di normalità<sup>74</sup>.

### 3. Lenti a contatto per ortocheratologia e controllo della progressione miopica

L'ortocheratologia consiste nell'applicazione di una lente rigida gas permeabile (RGP) a porto notturno, disegnata seguendo una particolare geometria composta da diverse curve: le lenti per ortocheratologia vengono definite anche a geometria inversa, in quanto almeno uno dei raggi periferici presenta una curvatura maggiore del precedente<sup>76</sup>, che denota la cosiddetta "zona di inversione". Come mostrato in *Figura 8*, oltre alla zona ottica e alla zona di inversione, una lente a contatto per ortocheratologia è costituita da una "zona di allineamento" con la superficie corneale (utilizzata per ottenere un corretto *fitting* della lente in situ) e da una "zona periferica di disimpegno", disegnata e realizzata per evitare che la lente aderisca eccessivamente alla cornea del portatore e consentirne una facile e sicura rimozione. Con le lenti a contatto per ortocheratologia è possibile correggere la miopia, l'ipermetropia e l'astigmatismo tramite un modellamento dell'epitelio corneale (nella sua porzione centrale, davanti alla zona pupillare) che avviene durante il porto notturno, per consentire una visione naturale almeno accettabile durante le ore diurne, senza bisogno di ricorrere cioè ad altri ausili correttivi (lenti oftalmiche, lenti a contatto)<sup>76</sup>.



*Figura 8.* Le zone che compongono una lente a contatto a geometria inversa; 0= zona ottica, 1= zona di inversione, 2= zona di allineamento, 3= zona di disimpegno periferico<sup>76</sup>.

Non esiste un'età minima necessaria per iniziare un trattamento ortocheratologico<sup>77</sup>, anzi lo studio di Cho<sup>78</sup> suggerisce che un inizio precoce del trattamento influisce maggiormente sul controllo della progressione miopica, con un effetto benefico maggiore nel prevenire un aumento eccessivo della miopia. L'applicazione di questo tipo di lenti a contatto, data la particolarità del porto,

deve essere effettuata dopo rigorosi accertamenti riguardo l'integrità dei tessuti corneali, l'assenza di condizioni fisiopatologiche tali da rendere pericoloso il trattamento e deve seguire un protocollo condiviso per limitare i rischi di insuccesso. Il portatore deve essere istruito sulle modalità di applicazione, pulizia e conservazione delle lenti, sulla quantità di ore di porto necessarie ad ottenere l'effetto correttivo desiderato, sui benefici che si ottengono con il trattamento e soprattutto sui rischi a cui va incontro nell'eventualità che si verifichi qualche avvenimento avverso o che non vengano eseguite correttamente le procedure applicative. Con l'evoluzione, in termini di geometria e materiali di costruzione, delle lenti a contatto per ortocheratologia, a partire dalla fine degli anni '90<sup>77</sup>, la diffusione di questo trattamento è aumentata notevolmente in tutto il mondo. Con un numero sempre crescente di portatori, si è potuto constatare che le lenti RGP a geometria inversa e porto notturno andavano ad influire positivamente sulla progressione della miopia: nello specifico, clinici e portatori si sono resi conto che lenti ortocheratologiche consentivano un rallentamento e in alcuni casi addirittura la cessazione della progressione miopica<sup>77</sup>. Il primo studio randomizzato (completato nel novembre 2011) che ha indagato questa peculiarità è stato eseguito da Cho e Cheung<sup>78</sup> hanno registrato una diminuzione della crescita assiale (dopo 2 anni di trattamento) nei portatori di lenti per ortocheratologia ( $0.27 \pm 0.27\text{mm}$ ) rispetto ai portatori di lenti oftalmiche monofocali ( $0.54 \pm 0.27\text{mm}$ ).

**3.1 Principi di funzionamento delle lenti per ortocheratologia**  
Le lenti per ortocheratologia correttive per miopia modificano la forma della cornea del portatore: quest'ultima viene appiattita nella porzione centrale e resa più curva nella zona medio-periferica, consentendo la correzione del difetto refrattivo<sup>79</sup>. Viceversa, nella correzione dell'ipermetropia, l'appiattimento si verifica nella media periferia, mentre la cornea centrale diventa più curva<sup>80</sup>. I meccanismi tramite cui è possibile ottenere queste modifiche corneali sono stati ipotizzati in gran numero<sup>81,82</sup>, ma quello che sembra più plausibile riguarda il modellamento ottenuto tramite l'applicazione di forze che dalla superficie della lente, attraverso la compressione del film lacrimale, raggiungono l'epitelio corneale e le sue cellule<sup>83</sup> (*Figura 9*); le forze di compressione causano una



ridistribuzione e una migrazione delle cellule epiteliali dalla cornea centrale verso la zona medio-periferica<sup>81</sup> (Figura 10), suggerendo l'ipotesi secondo cui le cellule che compongono l'epitelio sono mobili; questa ipotesi contrasta tuttavia con le conoscenze che già possediamo riguardo la fisiologia corneale: le cellule epiteliali sono infatti saldamente legate le une alle altre<sup>84</sup>.

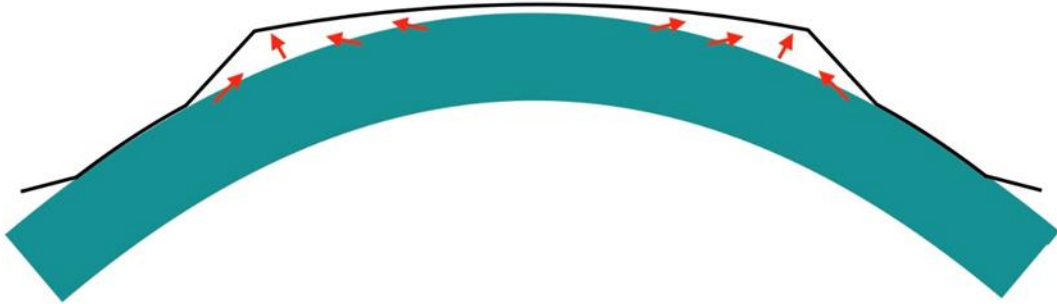


Figura 9. Le forze in gioco durante il trattamento ortocerotologico e la loro distribuzione (freccette arancioni)<sup>76</sup>.

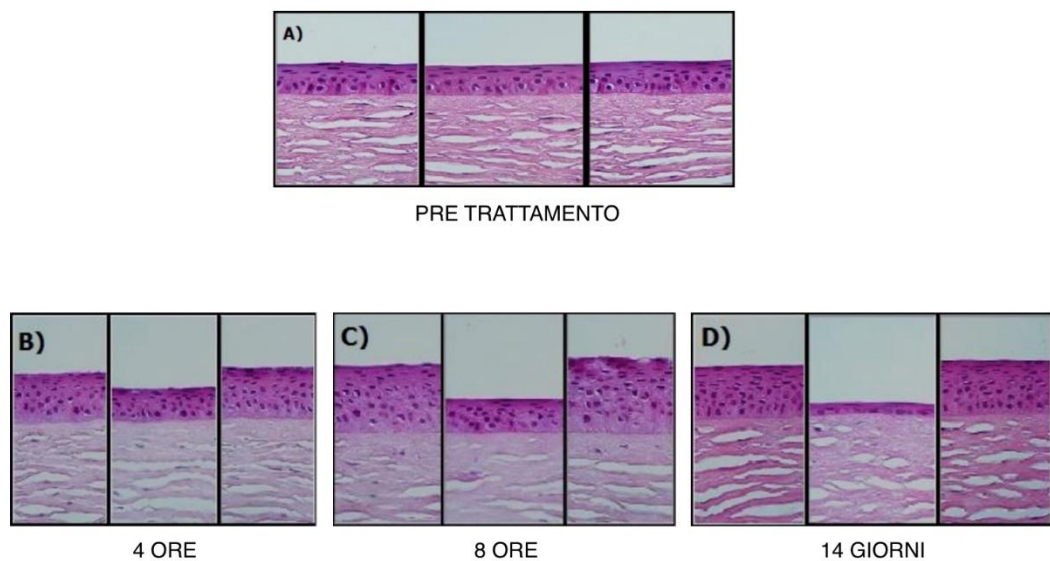


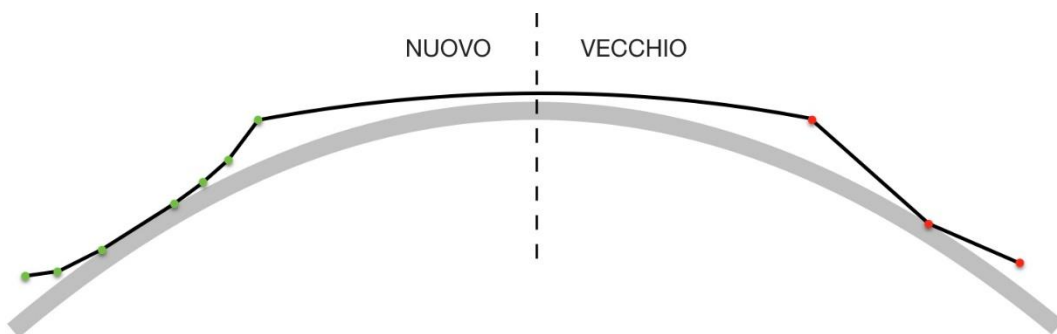
Figura 10. Sezione al microscopio della cornea di un gatto pre-trattamento (A) e post-trattamento ortocerotologico per miopia (B, C, D); si notano l'assottigliamento dell'epitelio nella zona centrale e il relativo ispessimento nella zona medio-periferica<sup>85</sup>.

L'altra teoria più accreditata infatti riguarda la modificazione, sempre dovuta alle forze di compressione esercitate *in primis* dalla lente, delle cellule epiteliali: questi cambiamenti avverrebbero solamente a causa del cambiamento nelle forze

esercitate normalmente (tensione palpebrale, film lacrimale, pressione atmosferica ecc.) senza provocare alcun fenomeno migratorio nelle cellule<sup>82</sup>. Altre ipotesi proposte riguardano il trasferimento di materiale organellare e citoplasmatico attraverso le giunture intercellulari (come le *gap junctions*) in risposta alla pressione applicata dalla lente per ortocheratologia<sup>82</sup>, o anche l'influenza sul processo mitotico delle cellule epiteliali, con una proliferazione aumentata nella zona medio-periferica e un contributo dato anche dalle cellule staminali presenti nel limbus<sup>86</sup>; un'altra teoria riguarda la modificazione dei processi apoptotici delle cellule epiteliali nella media-periferia<sup>87</sup>, ma non sono da escludere nemmeno contributi all'epitelio derivati dal modellamento stromale indotto dal porto prolungato delle lenti ortocheratologiche<sup>82</sup>.

Come già enunciato nel corso della trattazione, la teoria più accreditata riguardo la crescita assiale del bulbo oculare con annessa progressione della miopia, riguarda il defocus ipermetropico che si viene a creare nelle zone periferiche della retina negli occhi miopi. Con l'ortocheratologia, è possibile rallentare il processo di allungamento assiale andando ad intervenire sulla forma della cornea per sostituire il defocus periferico ipermetropico con un defocus miopico<sup>77</sup>. Mentre l'uso di lenti oftalmiche "sposta" l'intera immagine retinica verso la retina (quindi mettendo a fuoco la porzione centrale ma creando un defocus periferico ipermetropico), le lenti per ortocheratologia modellano la cornea in una forma oblata: il punto di giunzione tra la porzione oblata e la zona di normale curvatura corneale consente di creare un'immagine retinica che cada centralmente nella fovea, e in periferia anteriormente alla retina (creando un defocus miopico)<sup>88</sup>. Sembra che il meccanismo responsabile del rallentamento della progressione miopica durante l'ortocheratologia sia proprio la formazione del defocus periferico miopico, che va ad agire come "segnale" per bloccare la crescita assiale del bulbo<sup>89,90</sup>. Un altro fattore capace di influire sulla riduzione della progressione miopica può anche essere la variazione nel *lag* accomodativo<sup>91</sup> che avviene, nel caso dell'ortocheratologia, a causa della maggior quantità di aberrazione sferica positiva che si viene a creare con il porto<sup>77</sup>. Altri studi hanno evidenziato come anche una coroide più sottile, caratteristica comune ai miopi in progressione (rispetto ad emmetropi e ipermetropi<sup>92</sup>, viene modificata dal porto delle lenti

ortocheratologiche: è stato infatti registrato uno spessore aumentato nella corioide, rispetto ai portatori di correzione con lenti oftalmiche<sup>92</sup>, sebbene il meccanismo preciso per cui lo spessore della corioide vada ad influire sulla progressione della miopia non sia stato ancora compreso appieno. Le moderne lenti per ortocheratologia, nel loro design costruttivo, comprendono 4 o 5 raggi di curvatura differenti e diverse zone<sup>93</sup> (Figura 11). I moderni materiali permeabili all'ossigeno garantiscono un porto sicuro durante le ore notturne e la possibilità di effettuare mape topografiche al portatore, insieme ai design sempre più adatti alle diverse tipologie corneali, permettono di ottenere un fitting della lente adeguato per una correzione ottimale e un successo applicativo maggiore. Attualmente le lenti per ortocheratologia sarebbero in grado di correggere, in maniera sicura ed efficace, una miopia fino alle 6.00 D<sup>94</sup>, ma il vero punto di forza di questa tecnica correttiva riguarda il rallentamento nella progressione miopica,



soprattutto nei bambini, la cui efficacia è stata provata in numerosi studi<sup>74,94-97</sup>.

**Figura 11.** Confronto fra design delle lenti a contatto per ortocheratologia; la possibilità di creare un numero maggiore di curve influisce positivamente sul fitting e sull'effetto correttivo della lente<sup>76</sup>.

### 3.2 Ortocheratologia e progressione miopica: studi e review

Il primo studio clinico a dimostrare che l'ortocheratologia rallenta la progressione miopica è stato il LORIC (*The Longitudinal Orthokeratology Research In Children*)<sup>96</sup>; in questo studio svoltosi ad Hong Kong, 70 bambini tra i 7 e i 12 anni d'età sono stati divisi in due gruppi: per un periodo di tempo di due anni 35 bambini hanno portato una correzione oftalmica monofocale, mentre 35 sono stati corretti con lenti per ortocheratologia; è stato registrato un incremento assiale ridotto del 46% nei bambini del secondo gruppo (0.29 millimetri contro gli 0.54 del gruppo

controllo). Per confermare questi risultati, è stato svolto uno studio da Walline e colleghi<sup>95</sup> negli Stati Uniti d'America, che comprendeva 40 bambini di età tra gli 8 e gli 11 anni, divisi in un gruppo controllo corretto con lenti a contatto morbide monofocali e un gruppo con lenti ortocheratologiche: il gruppo controllo, al termine di due anni di studio, ha fatto registrare un incremento nella lunghezza assiale medio di 0.57 millimetri, contro gli 0.27 millimetri del gruppo ortocheratologia.

Altri studi si sono limitati ad un periodo di osservazione di 24 mesi, ma un gruppo di ricerca in Giappone ha svolto uno studio della durata di 5 anni<sup>98</sup>, con l'intento di indagare gli effetti sulla progressione miopica dovuti ad un porto a lungo termine di lenti ortocheratologiche. I risultati ottenuti hanno mostrato una riduzione del 30% nella progressione della miopia, con un aumento medio della lunghezza assiale di 0.99 millimetri per il gruppo dell'ortocheratologia e di 1.41 millimetri per il gruppo controllo. Ulteriori analisi hanno evidenziato come l'effetto di controllo maggiore si sia verificato durante il primo anno di porto, in cui il gruppo dell'ortocheratologia presentava un incremento medio inferiore del 50% rispetto al gruppo controllo; mentre la riduzione della progressione è rimasta significativa per i primi 3 anni, negli ultimi due è scesa al 30%, suggerendo che è proprio nell'età in cui i bambini subiscono una crescita attiva dell'occhio (quindi non dovuta al defocus indotto dal difetto refrattivo) che si ottiene il miglior effetto benefico<sup>93,98</sup>. Mentre negli studi precedenti si è trattato di individui con miopia lieve, un'analisi cinese<sup>99</sup> basata sui registri medici di 65 bambini corretti con ortocheratologia e 63 bambini corretti con lenti oftalmiche monofocali, ha preso in esame anche partecipanti con miopia elevate (fino alle -10.00 D): i risultati hanno mostrato una riduzione nell'allungamento assiale del 59% (0.16 millimetri contro 0.39 millimetri) nel primo anno e del 50% (0.34 millimetri contro 0.70 millimetri) nel secondo anno, rispettivamente per il gruppo di ortocheratologia e per il gruppo controllo. Le analisi dei dati hanno mostrato come i tassi di riduzione della progressione miopica erano simili nonostante le differenze di entità tra le miopie dei partecipanti: si è trattato di riduzioni del 49%, 59% e 46% rispettivamente per i sottogruppi di miopia lieve (> -3.00 D), moderata (> -6.00 D) ed elevata ( $\leq$  -6.00 D). Tuttavia, i risultati enunciati fino a questo punto sono stati

raggiunti utilizzando lenti per ortocheratologia ad allineamento sferico, maggiormente utilizzate nella correzione della miopia nel caso in cui fosse presente un astigmatismo corneale inferiore ad 1.50 D<sup>93</sup>.

Per toricità corneali più elevate vengono applicate lenti ortocheratologiche a geometria torica, che consentono una centratura in situ migliore con una conseguente correzione ottimale durante il giorno<sup>100</sup>. Lo studio TO-SEE (*Toric Orthokeratology - Slowing Eyeball Elongation*)<sup>97</sup> in Hong Kong, ha investigato gli effetti dell'ortocheratologia con lenti toriche su bambini che presentavano astigmatismo (prevalentemente corneale) compreso tra le 1.25 D e le 3.50 D. In questo studio non randomizzato, 35 bambini sono stati corretti con l'ortocheratologia mentre 23 con lenti oftalmiche monofocali, risultando rispettivamente in un incremento medio nella lunghezza assiale di 0.30 millimetri e 0.64 millimetri, con una riduzione quindi del 52% nel gruppo dell'ortocheratologia. Inoltre, dalle analisi dei dati, è emerso che la progressione miopica nei bambini non è associata all'astigmatismo di partenza e alla iniziale toricità corneale, suggerendo che un astigmatismo da moderato ad alto non risulta essere uno stimolo per l'allungamento assiale.

Un altro importante e ampio studio, il ROMIO (*Retardation of Myopia in Orthokeratology*)<sup>78</sup>, ha raccolto dati per 102 bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni e un difetto refrattivo compreso fra le -0.50 e le -4.00 D di miopia, confrontando un gruppo controllo corretto sempre con lenti oftalmiche monofocali e un gruppo corretto con lenti per ortocheratologia; la riduzione nella crescita della lunghezza assiale è stata del 43% nel secondo gruppo (0.63 millimetri contro 0.36 millimetri), al termine dei due anni di trattamento; da ulteriori analisi<sup>78</sup> è emerso che l'età di inizio del trattamento e la correzione stessa influiscono maggiormente sulla crescita assiale, piuttosto che l'entità iniziale di miopia. Recentemente, i dati del ROMIO e del TO-SEE sono stati rianalizzati<sup>101</sup> e combinati fra loro ed è stato osservato che i soggetti con una rapida progressione miopica (che corrisponde ad un incremento nella lunghezza assiale maggiore di 0.36 millimetri all'anno), che inizialmente corrispondevano al 67% dei totali (con età di 6 anni), sono diminuiti nel corso degli anni, arrivando ad essere il 28% (all'età di 8

anni) e infine meno del 15% (tra i 9 e i 12 anni). Al termine dei due anni di trattamento, i soggetti più giovani (6-8 anni) che portavano una correzione con lenti oftalmiche monofocali, hanno mostrato il più alto tasso di crescita assiale, mentre i portatori di lenti ortocheatologiche presentavano una riduzione significativa nella possibilità di una rapida progressione miopica dell'89%. È emerso inoltre che applicare lenti per ortocheatologia invece che prescrivere lenti oftalmiche monofocali a due individui (di età compresa tra i 6 e gli 8 anni) può prevenire una rapida progressione miopica in almeno uno dei due individui (1,8), coprendo un periodo di trattamento di 2 anni<sup>93,101</sup>.

Sebbene le moderne tecniche costruttive, i materiali e le tecnologie analitiche e diagnostiche di oggi sono sempre più avanzate, creare lenti ortocheatologiche per correggere miopie oltre le -6.00 D risulta essere ancora di difficile realizzazione, in quanto si rischia di correre incontro a fenomeni di *staining* corneale, possibili decentramenti e fenomeni di piegamento o rottura della lente stessa, che potrebbero compromettere l'integrità corneale e la salute stessa del portatore. Per questo motivo, soprattutto nell'applicazione a soggetti giovani (6-8 anni), è consigliabile correggere indicativamente fino alle -4.00 D in caso di miopie elevate ( $\leq -6.00$  D), lasciando la correzione del restante difetto refrattivo durante le ore diurne alle lenti oftalmiche; questo espediente fa sorgere l'interrogativo se correggere solo parzialmente la miopia con l'ortocheatologia possa rallentare la progressione miopica allo stesso modo che correggerla totalmente, soprattutto se nel primo caso bisogna intervenire anche con lenti oftalmiche<sup>93</sup>. A questo proposito è stato condotto uno studio randomizzato<sup>100</sup> della durata di due anni, in Hong Kong, a cui hanno partecipato bambini dagli 8 agli 11 anni; ai bambini che presentavano un difetto refrattivo di almeno 5.75 D (di equivalente sferico) sono state assegnate in modo randomizzato una correzione (parziale) con lenti ortocheatologiche e con occhiale durante il giorno. È stata osservata una riduzione dell'incremento nella lunghezza assiale del 63% rispetto al gruppo controllo corretto solamente tramite lenti oftalmiche monofocali (0.19 millimetri contro 0.51 millimetri), che conferma l'efficacia di un trattamento ortocheatologico anche solo parzialmente correttivo.

### 3.3 Allungamento assiale dopo un periodo di interruzione nel porto di lenti per ortocheratologia

Attualmente un solo studio, il DOEE (*Discontinuation of Orthokeratology on Eyeball Elongation*)<sup>102</sup> è stato in grado di fornire risposte concrete al problema dell'effetto sull'allungamento assiale che si verifica sospendendo il porto delle lenti ortocheratologiche. Lo studio in esame ha investigato gli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento con ortocheratologia facendo partecipare alcuni bambini che erano stati reclutati nel ROMIO e nel TO-SEE, per una durata di 14 mesi. Si è trattato di due periodi di 7 mesi ciascuno, in cui 15 bambini (di età compresa tra gli 8 e i 14 anni) hanno sospeso il porto delle lenti ortocheratologiche nel primo periodo, per poi riprenderlo nel secondo; altri 13 bambini hanno continuato a portare la correzione oftalmica, mentre 16 bambini la correzione con ortocheratologia (per entrambi i gruppi assegnatagli nel ROMIO e nel TO-SEE) per la durata di tutti i 14 mesi.

I risultati hanno mostrato come nel primo periodo, i bambini che hanno sospeso il trattamento ortocheratologico presentavano una più rapida crescita assiale (0.153 millimetri) rispetto a chi portava lenti oftalmiche (0.082 millimetri) e lenti ortocheratologiche (0.087 millimetri) in modo continuativo; è apparso inoltre che i bambini che hanno sospeso il porto notturno hanno ripreso la progressione miopica che avrebbero dimostrato se non avessero iniziato il trattamento o con l'ortocheratologia, come è emerso dai dati confrontati con quelli iniziali del ROMIO e del TO-SEE<sup>93,102</sup>. Dal momento però che questa ripresa della progressione miopica non è aumentata rispetto a quella mostrata (nel corso dei due anni) dai portatori di correzione oftalmica, è difficile parlare di vero e proprio effetto *rebound*<sup>93</sup>, come invece molti studi sull'atropina dimostrano<sup>103,104</sup>. Nel secondo periodo, con la ripresa del porto notturno, l'allungamento assiale è stato ridotto, raggiungendo valori simili a quelli del gruppo che non aveva interrotto il porto delle lenti ortocheratologiche (0.059 e 0.068 millimetri rispettivamente) e di coloro che portavano la correzione oftalmica (0.064 millimetri).

Basandosi sui risultati ottenuti, gli autori hanno potuto concludere che un allungamento assiale più rapido è stato presente con l'interruzione del trattamento ortocheratologico e che una ripresa del porto è necessaria se viene rilevata una progressione nella miopia entro i primi 6 mesi dalla fine del porto<sup>102</sup>.

### 3.4 Ruolo della coroide

Dai dati raccolti attraverso studi condotti sugli animali, è stata proposta una teoria secondo cui la coroide giochi un ruolo importante nella crescita oculare dei bambini: la sua influenza deriverebbe nel suo spessore e nella sua secrezione dei fattori di crescita<sup>105</sup>. Uno studio che ha esaminato gli effetti dell'atropina sulla coroide, ha dimostrato che l'instillazione di atropina all'1% per una settimana ha causato un notevole inspessimento nella coroide, suggerendo come un meccanismo spessore-dipendente possa influire sulla crescita dell'occhio<sup>106</sup>. Risposte fisiologiche simili sono state osservate in alcuni bambini che hanno portato le lenti per ortocheratologia per 3 settimane<sup>107</sup> e 6 mesi<sup>108</sup>. Gli studi condotti, sebbene presentino risultati simili a quelli ottenuti sugli animali, presentano una durata molto inferiore ai normali studi svolti sul trattamento ortocheratologico e necessitano quindi di ulteriori approfondimenti.

### 3.5 Diametro pupillare e ortocheratologia

Nello studio di Chen e colleghi<sup>109</sup> sono stati esaminati 47 bambini di etnia cinese ed età compresa fra i 9 e i 14 anni, per un periodo di 24 mesi, per determinare come il diametro pupillare influisca sulla crescita assiale durante il trattamento ortocheratologico. Sono stati formati due gruppi composti rispettivamente da 25 individui che hanno utilizzato le lenti per ortocheratologia e 22 bambini che hanno invece portato una correzione oftalmica monofocale. Dai risultati dello studio è emerso che i bambini che presentavano una pupilla di area maggiore alla media in condizioni scotopiche hanno ottenuto un effetto maggiore nel controllo della crescita assiale con l'ortocheratologia, rispetto ai bambini che indossavano gli occhiali; in quest'ultimo gruppo infatti, l'area pupillare non ha influito sulla rapidità della crescita assiale. L'aumento dell'effetto di controllo sulla crescita assiale nei bambini con area pupillare maggiore è probabilmente dovuto

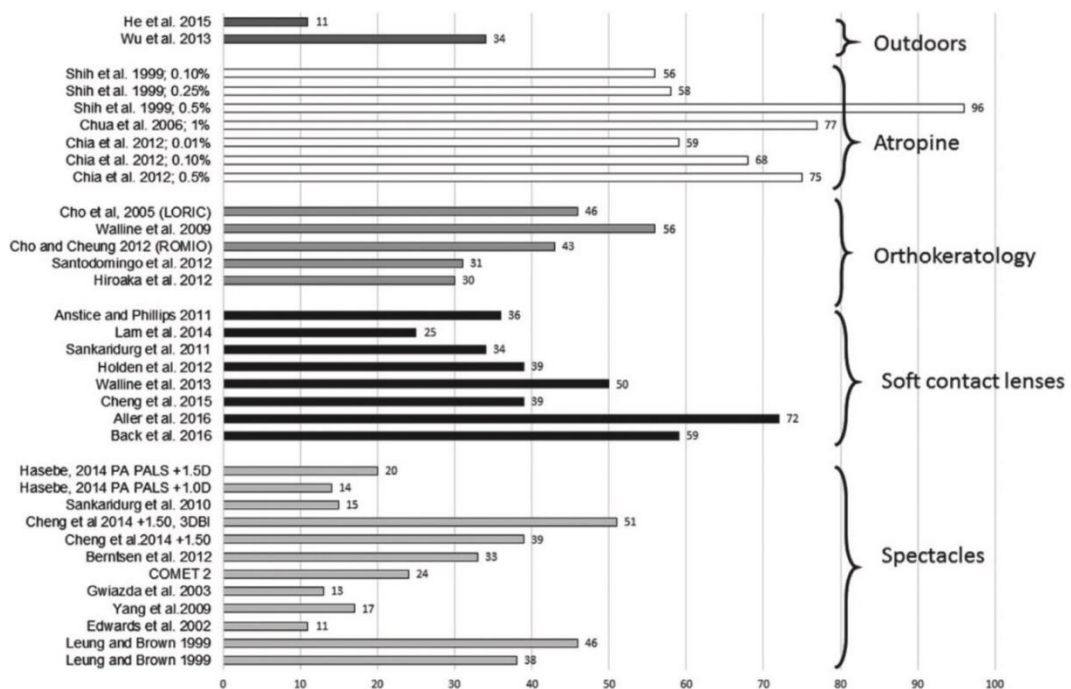


all'influenza che questo fattore presenta sulla visione periferica, andando ad aumentare il defocus miopico periferico<sup>109</sup>.

#### 4. Lenti a contatto morbide multifocali e controllo della progressione miopica

Un'altra soluzione proposta sempre di più negli ultimi anni per il controllo della progressione miopica riguarda le lenti a contatto morbide multifocali e lenti a contatto morbide con profondità di fuoco (a cui si fa riferimento con il nome collettivo di "lenti a contatto per il controllo della progressione miopica"), la cui efficacia nel rallentamento della miopia risulta essere sempre più provata da numerosi studi. Queste lenti a contatto, contrariamente alle già citate lenti a contatto per ortocheratologia, sono caratterizzate dal porto diurno, ma hanno il medesimo meccanismo d'azione: basandosi infatti sull'ipotesi secondo cui sia il *defocus* ipermetropico periferico a "condurre" l'occhio verso l'allungamento assiale (e verso la progressione della miopia), queste lenti morbide incorporano del "potere positivo" (ovviamente con delle differenze circa il profilo individuale delle varie lenti) per ridurre il defocus ipermetropico e/o creare un *defocus* miopico oppure, nel caso delle lenti a profondità di fuoco, ha un profilo ottico in grado di ottimizzare la qualità dell'immagine retinica in punti particolari sulla o davanti alla retina<sup>110</sup>. Molteplici studi hanno infatti sperimentato e confermato che è possibile intervenire sul defocus per alterare la crescita dell'occhio<sup>111,112</sup>. L'idea che le lenti a contatto potessero giocare un certo ruolo nel rallentare la progressione della miopia è stata per la prima volta considerata a metà degli anni '70, dopo che era stato scoperto che le lenti rigide potevano influire sull'aumento della miopia mentre le lenti oftalmiche non ne erano in grado<sup>113</sup>; a causa della mancanza di studi clinici randomizzati, è stato difficile mettere in prospettiva i risultati ottenuti e ciò ha portato ad uno stallo nella verifica di tali ipotesi. Un altro studio svoltosi negli anni '90<sup>114</sup> metteva a confronto il porto diurno di lenti rigide gas permeabili (RGP) con quello delle lenti oftalmiche: era stato riscontrato un certo appiattimento corneale nei portatori delle lenti a contatto ma il cambiamento nel potere corneale attribuibile a tale appiattimento non era in grado di spiegare interamente la notevole differenza nel rallentamento della miopia che si era verificata rispetto al porto delle lenti oftalmiche. Negli studi che

hanno coinvolto i bambini<sup>115,116</sup> l'uso di lenti a contatto morbide in opposizione all'utilizzo di lenti oftalmiche non è risultato, almeno inizialmente, in un cambiamento nel tasso di progressione della miopia; bisogna anche precisare che il profilo che attraversa le varie zone ottiche della lente variava (e varia) in maniera considerevole tra tutte le lenti disponibili in commercio, facendo avanzare delle ipotesi secondo cui ci potesse essere un profilo particolare in grado di controllare la crescita dell'occhio<sup>117,118</sup>. Evidenze più concrete nel controllo della progressione miopica sono giunte con l'utilizzo delle lenti a contatto multifocali (o simil-multifocali) e dai dati raccolti tramite *case reports*, studi incrociati, studi comparativi e studi longitudinali randomizzati<sup>119-123</sup>, soprattutto nel confronto con



**Figura 12.** Controllo della miopia tramite tempo trascorso all'aria aperta, atropina, lenti a contatto e lenti oftalmiche. In ascissa la percentuale di riduzione nella progressione miopica rispetto ad un gruppo controllo<sup>110</sup>.

gli altri già citati sistemi (ortocheratologia, atropina, lenti oftalmiche progressive, tempo trascorso all'aria aperta) (Figura 12).

Come si evince dai dati in Figura 15 infatti, le lenti a contatto morbide sono uno dei sistemi migliori per il controllo della progressione miopica e la loro efficacia è inferiore solo ad atropina e lenti a contatto per ortocheratologia<sup>110</sup>. Rispetto agli occhiali, ad esempio, le lenti morbide sembrano essere più efficaci perché il loro

posizionamento direttamente sulla cornea garantisce un accoppiamento migliore con i movimenti oculari; la loro efficacia è superiore a quella del tempo trascorso all'aperto perché l'elevato numero di ore di porto delle lenti morbide favorisce il meccanismo di rallentamento della progressione miopica, rispetto alle ore da trascorrere necessariamente all'aria aperta<sup>110</sup>. Come già anticipato nelle righe precedenti, esistono numerose ipotesi per spiegare l'effetto di controllo che queste particolari lenti morbide esercitano sulla progressione della miopia, ma fondamentalmente si basano tutti sul rapporto tra defocus ipermetropico e allungamento assiale. Tra le varie ipotesi sono presenti: la riduzione di una disfunzione accomodativa o nella visione prossimale<sup>119</sup>, l'alterazione della posizione nell'immagine retinica periferica per ridurre il defocus ipermetropico<sup>120</sup>, l'imposizione di un defocus miopico sostenuto attraverso la retina<sup>121</sup>, la correzione dello sfuocamento causato dall'aberrazione sferica negativa che si verifica durante l'accomodazione<sup>122</sup> e infine l'ottimizzazione della qualità nell'immagine retinica nei punti che coincidono o sono anteriori alla retina insieme al peggioramento qualitativo dei punti immagine posteriormente alla retina<sup>123</sup>.

Nello studio prospettico e randomizzato della durata di un anno svolto da Aller<sup>119</sup> e colleghi, sono stati esaminati 79 bambini e ragazzi tra gli 8 e i 18 anni con un difetto refrattivo medio di -2.69 ( $\pm 1.40$ ) D e una eso-disparità di fissazione da vicino (*Tabella V*); dal momento che sono stati riportati diversi effetti sull'influenza della progressione miopica (da parte delle lenti morbide multifocali) in bambini che presentavano esoforia prossimale e/o disfunzioni dell'accomodazione<sup>119</sup>, lo studio è stato eseguito con l'intento di studiare gli effetti prodotti sulla progressione della miopia in bambini che presentavano queste condizioni visive. Durante il porto della correzione a distanza (chi già le lenti a contatto morbide, chi invece le lenti oftalmiche), i partecipanti manifestavano una esoforia associata da vicino, misurata come la quantità di potere positivo necessario a neutralizzare la disparità di fissazione presente alla loro abituale distanza e angolazione di lettura<sup>119</sup>. I partecipanti dello studio condividevano anche una progressione della miopia di almeno -0.50 D (monocularmente o binocularmente), riscontrata a partire dall'ultimo esame che avevano svolto (registri clinici, prescrizioni scritte, neutralizzazione del difetto refrattivo tramite refrazione) prima di entrare nello

studio; questo accorgimento è stato necessario per limitare le analisi su soggetti che stessero sperimentando un'effettiva progressione della miopia.

*Tabella V. Valori baseline (medi) della refrazione nei due gruppi<sup>119</sup>.*

Treatment group	Age, yr	Refractive error, D
BFSCCL (N = 39)	13.0 ± 2.5	-2.57 ± 1.34
SVSCL (N = 40)	13.5 ± 2.2	-2.81 ± 1.46

Treatment group	Axial length, mm	Associated phoria, D
BFSCCL (N = 39)	24.68 ± 0.91	1.2 ± 0.6
SVSCL (N = 40)	24.63 ± 0.68	1.2 ± 0.7

*Legenda. BFSCCL= Bifocal Soft Contact Lens; SVSCL= Single Vision Soft Contact Lens.*

Nel determinare il potere delle lenti morbide bifocali (in questo caso), come punto di partenza è stata considerata un'addizione maggiore di 0.25 D di potere positivo rispetto a quella necessaria per eliminare (o ridurre significativamente) l'esoforia associata da vicino, pur mantenendo una visione accettabile da lontano. La lente presentava quindi due poteri, uno per lontano e uno per vicino, posizionati sulla lente tramite dei cerchi concentrici di potere differente. I parametri considerati nello studio riguardano principalmente il cambiamento in equivalente sferico dell'errore refrattivo di partenza (basato su un rilevamento tramite autorefrattometria in condizione di cicloplegia) e il cambiamento nella lunghezza assiale del bulbo oculare, con misurazioni effettuate a 6 e 12 mesi dall'inizio dello studio. Dai dati raccolti in *Tabella VI* si evince come entrambi i gruppi hanno subito cambiamenti nello stato refrattivo sia a 6 che a 12 mesi sebbene quelli nel gruppo delle lenti morbide bifocali sono risultati essere significativamente inferiori, soprattutto a 6 mesi dall'inizio dello studio, implicando una notevole influenza già dai primi mesi di porto della correzione bifocale. È interessante notare inoltre come il 26% e il 29% (a 6 e a 12 mesi rispettivamente) degli individui appartenenti al gruppo delle lenti bifocali non abbia mostrato segni di progressione nella miopia o di aumentato defocus ipermetropico, condizione raggiunta solo dal 5% dei partecipanti nel gruppo delle lenti morbide monofocali (sia a 6 che a 12 mesi);

inoltre, solo uno dei partecipanti nel gruppo delle lenti bifocali ha mostrato una progressione nella miopia maggiore di -1.00 D nel corso dei 12 mesi, rispetto ad 11 individui del gruppo controllo.

**Tabella VI.** Valori baseline e cambiamenti nei parametri oculari (valori medi) nei due gruppi; misurazioni eseguite a 6 e 12 mesi di porto della lente<sup>119</sup>.

Ocular parameter	BFSCCL		
	Baseline	Time, months	Change
Cycloplegic spherical equivalent refractive error, D	-2.57 ± 1.34	6	-0.17 ± 0.30*
		12	-0.22 ± 0.34*
Axial length, mm	24.68 ± 0.91	6	0.03 ± 0.10*
		12	0.05 ± 0.14*
Anterior chamber depth, mm	3.56 ± 0.47	6	-0.20 ± 0.43
		12	-0.36 ± 0.53
Corneal curvature, D	43.66 ± 1.45	6	-0.09 ± 0.26
		12	-0.06 ± 0.24

Ocular parameter	SVSCL		
	Baseline	Time, months	Change
Cycloplegic spherical equivalent refractive error, D	-2.81 ± 1.46	6	-0.48 ± 0.30
		12	-0.79 ± 0.43
Axial length, mm	24.63 ± 0.68	6	0.14 ± 0.11
		12	0.24 ± 0.17
Anterior chamber depth, mm	3.44 ± 0.47	6	-0.16 ± 0.56
		12	-0.37 ± 0.53
Corneal curvature, D	43.73 ± 1.19	6	-0.04 ± 0.22
		12	-0.01 ± 0.21

Come da aspettative, il gruppo delle lenti bifocali ha mostrato una significativa riduzione nell'esoforia associata residua, cioè nella foria associata misurata con le lenti a contatto indossate, rispetto al gruppo delle lenti monofocali (-1.10±0.52 D e -0.16±0.43 D rispettivamente), insieme ad un notevole effetto sul controllo della progressione miopica: in totale si tratta di una riduzione del 72% nella progressione e dell'80% nella crescita assiale.

Oltre ad intervenire su fattori come l'accomodazione e le anomalie della visione binoculare, sono stati svolti studi atti ad indagare la possibilità di modificare il defocus periferico ipermetropico, tramite l'utilizzo di lenti a contatto morbide multifocali, per controllare la progressione della miopia; un esempio

rappresentativo di questa tipologia di indagine è lo studio di Sankaridurg et al.<sup>120</sup> Come già anticipato e come alcuni studi su persone ed animali (soprattutto sui primati) indicano, i segnali visuali che provengono dalla fovea sembrano non essere essenziali per molti degli aspetti che riguardano la crescita oculare in relazione agli stimoli visivi; dall'altra parte sono presenti i segnali visivi periferici che, quando isolati, possono direzionare il cambiamento nello stato refrattivo dell'occhio e, in aggiunta, risultano essere preponderanti riguardo la crescita assiale del bulbo e lo sviluppo refrattivo centrale nel caso di "conflitto" con i segnali visivi foveali<sup>23,30</sup>. Dal momento che molti studi hanno confermato che negli individui miopi è presente un defocus periferico ipermetropico<sup>26,124,125</sup>, nonostante non sia ancora accertato che ciò influisca sullo sviluppo miopico<sup>220</sup>, si è pensato che le correzioni ottiche non debbano solo correggere il difetto refrattivo centralmente per ottenere una visione nitida ma anche intervenire sulla refrazione periferica per rallentare la progressione della miopia<sup>30</sup>. Le lenti a contatto utilizzate in questo studio presentano una zona centrale per la correzione dell'ametropia da lontano e una altra zona di trattamento periferico vicina all'asse visivo, per produrre un effetto di riduzione nell'ipermetropia periferica sfruttando la peculiarità della lente a contatto di restare allineata alla direzione di fissazione anche durante i movimenti oculari, creando un effetto correttivo più accentuato<sup>120</sup>. Allo studio hanno partecipato un gruppo di 45 bambini a cui è stata assegnata la correzione con le lenti morbide e un gruppo controllo di 40 bambini che invece ha utilizzato una correzione oftalmica monofocale; tutti i partecipanti allo studio erano di età compresa fra i 7 e i 14 anni e presentavano una miopia variabile tra le -0.75 e le 3.50 D con un astigmatismo uguale o inferiore a -1.00 D (dati rilevati tramite autorefrattometria con l'utilizzo di cicloplegici) (Tabella VII). Tutti i bambini inoltre provenivano dalla stessa zona geografica e demografica (Guangzhou, Cina) e sono stati esaminati nelle stesse strutture e con i medesimi metodi per un periodo di 12 mesi (con i bambini del gruppo delle lenti a contatto esaminati inizialmente dopo un mese e in seguito ogni 3 mesi, mentre i partecipanti del secondo gruppo ogni 6 mesi). Per ogni bambino sono state misurate la refrazione centrale e quella periferica insieme alla lunghezza assiale

del bulbo; ai soggetti del gruppo delle lenti a contatto è stato fornito un diario per registrare la *compliance* al trattamento.

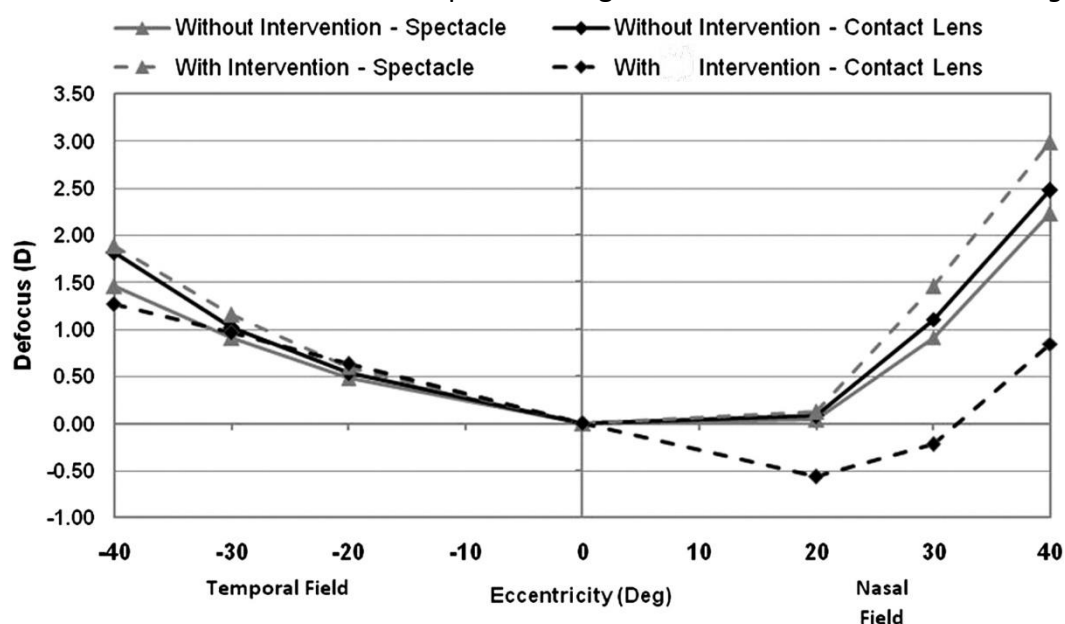
*Tabella XV. Parametri biometrici dei partecipanti allo studio.*

	<b>Novel Contact Lens Group (n = 45)</b>	<b>Spectacle Group (n = 40)</b>
Age, y	11.6 ± 1.5	10.8 ± 1.9
Girls/boys, %	51:49	43:57
Parental myopia, %		
None	37.8	32.5
≥1 parent	62.2	67.5
Baseline M, D	-2.24 ± 0.79	-1.99 ± 0.62
Baseline J0, D	0.04 ± 0.19	0.18 ± 0.16
Baseline J45, D	-0.01 ± 0.14	-0.03 ± 0.13
Baseline axial length, mm	24.57 ± 0.77	24.57 ± 0.93

I risultati ottenuti comunicano che l'utilizzo delle lenti a contatto morbide multifocali ha ridotto il defocus ipermetropico periferico in maniera consistente nella porzione nasale di retina (*Figura 13*), mentre le lenti oftalmiche hanno addirittura incrementato tale parametro. La particolarità osservata riguarda proprio le zone di trattamento della lente a contatto: sebbene infatti quest'ultima fosse costituita da zone concentriche e radialmente simmetriche, sono state registrate asimmetrie fra le porzioni nasale e temporale della retina in termini di refrazione post-trattamento. Una possibile spiegazione per questo fenomeno potrebbe essere data dal sistematico decentramento avvenuto rispetto all'asse corneale<sup>120</sup>. Un altro effetto collegato al decentramento (e anche alle differenze rilevate nei diametri pupillari dei partecipanti) può essere stato quello della riduzione del *lag* accomodativo, generato dalla sovrapposizione delle zone di trattamento della lente e il forame pupillare; questa considerazione può alzare delle perplessità circa l'effettivo controllo sulla progressione della miopia effettuato tramite la modifica del defocus periferico, in quanto un eventuale

**Figura 13.** Errore refrattivo periferico relativo in diottrie (D) con/senza correzione oftalmica (linee grigia unita e tratteggiata rispettivamente) e con/ senza lenti a contatto (linea nera unita e tratteggiata rispettivamente). In ascissa i gradi di eccentricità retinica nella zona temporale e nasale.

contributo ai fini del trattamento può essere giunto anche dalla riduzione del *lag*



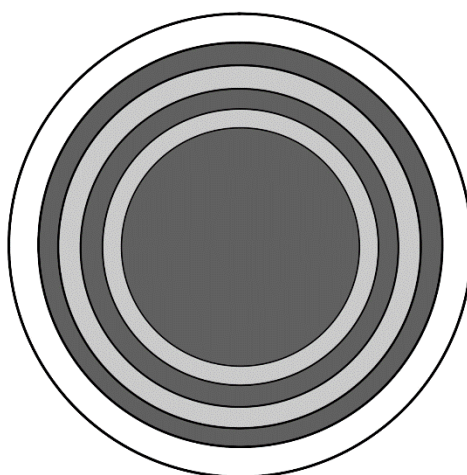
accomodativo.

Inoltre, a 12 mesi, il 59.4% del gruppo delle lenti oftalmiche ha mostrato una progressione di almeno -0.75 D, mentre solo il 28.6% del secondo gruppo ha fatto registrare un aumento nella miopia di tale entità. Anche le differenze nella lunghezza assiale, misurate a 6 e 12 mesi, hanno mostrato un aumento nettamente inferiore nel gruppo delle lenti a contatto, attestandosi a 0.09 ( $\pm$  0.11) e 0.24 ( $\pm$  0.17) millimetri; nel gruppo controllo, viceversa, l'aumento è stato rispettivamente di 0.26 ( $\pm$  0.12) e 0.39 ( $\pm$  0.19) millimetri. In seguito all'aggiustamento attuato considerando età, sesso, miopia genitoriale, lunghezza assiale di partenza e *compliance* al trattamento, la media stimata nella lunghezza assiale (a 12 mesi) è stata di 0.40 millimetri nel gruppo controllo e di 0.27 millimetri nel gruppo delle lenti morbide, facendo registrare una riduzione del 33%.

In un ulteriore studio<sup>121</sup> prospettico, randomizzato e a doppio cieco, condotto su 221 bambini di Hong Kong con età compresa tra gli 8 e i 13 anni, un difetto refrattivo variabile tra le -1.00 e le -5.00 D (di equivalente sferico) e un astigmatismo pari o inferiore a -1.00 D, è stata effettuata l'assegnazione in modo



casuale di una lente morbida a visione singola (*Single Vision contact lens*, o SV) o di una lente morbida bifocale (*Defocus Incorporated Soft Contact*, o DISC). Nel secondo caso si è trattato di una lente bifocale customizzata, caratterizzata da un design a cerchi concentrici: la lente è stata progettata per comprendere una zona correttiva per l'ametropia al centro e una serie di zone concentriche in alternanza tra una zona adibita al defocus e una alla correzione, estese verso la periferia in un rapporto spaziale di 50:50; le zone correttive hanno seguito la prescrizione per lontano, mentre le altre sono state caratterizzate da un potere più positivo di 2.50 D (*Figura 14*). Questo particolare design ha permesso di introdurre un defocus miopico periferico mantenendo al tempo stesso una correzione ottimale per garantire una buona acuità visiva; le due tipologie di lenti hanno condiviso parametri di base, materiale e quantità idrica, differendo solamente nella



**Figura 14.** Rappresentazione puramente schematica della lente per il controllo del defocus periferico: in grigio scuro, la zona ottica e le zone correttive per lontano; in grigio chiaro, le zone per il controllo del defocus periferico (realizzazione ed interpretazione personale).

presenza delle zone per il controllo del defocus.

Dopo due anni dall'inizio dello studio, i risultati ottenuti hanno incontrato le aspettative dei ricercatori: la progressione nella miopia del gruppo DISC ha fatto registrare un valore medio di  $0.59 \pm 0.49$  D rispetto alle  $0.79 \pm 0.56$  D del gruppo SV, con una riduzione del 25% per il primo gruppo; anche la crescita assiale totale ha mostrato differenze, attestandosi a  $0.25 \pm 0.23$  millimetri e  $0.37 \pm 0.24$  per i due gruppi rispettivamente, riducendosi del 31% nei partecipanti del gruppo DISC.

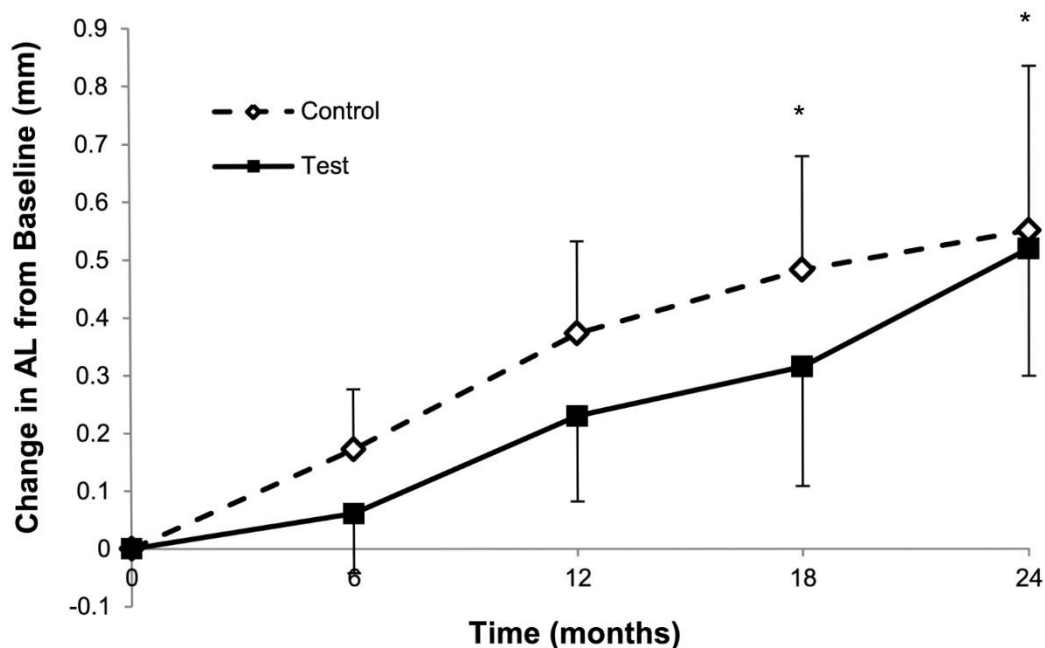
Uno dei fattori che ha influito maggiormente sulla progressione miopica è stato certamente il tempo totale trascorso con le lenti indossate (per il gruppo DISC) e l'effetto di rallentamento nella progressione della miopia è stato riscontrato a partire da un minimo di 5 ore di porto al giorno, aumentando man mano che veniva aumentato il tempo di porto; raggiungendo le 7 ore al giorno infatti, l'effetto protettivo delle lenti bifocali aumentava fino al 58%, mentre non incrementava in modo considerevole dalle 8 ore in poi. Non sono stati registrati fenomeni di arresto o stazionarietà (*plateau*) nell'effetto di controllo, con una progressione miopica relativamente lineare. Le variazioni nell'effetto di controllo per i partecipanti del gruppo DISC, registrate in diverse misurazioni, potrebbero inoltre trovare risposta nella differenza dei profili retinici o nella refrazione periferica, dal momento che non sono state misurate le curvature retiniche ed è stato assunto che il defocus miopico prodotto avrebbe comunque interessato gran parte della retina<sup>121</sup>. Sebbene l'effettivo ammontare di *defocus* miopico da generare per limitare al minimo la progressione della miopia sia ancora da determinare, Lam e colleghi<sup>121</sup> sono riusciti a dimostrare che una visione nitida e un defocus miopico periferico, simultaneamente ottenuti, possono rallentare la progressione della miopia.

Altre investigazioni cliniche hanno mostrato che gli individui miopi tendono a presentare una maggiore aberrazione sferica negativa durante il lavoro prossimale (quindi durante l'attività accomodativa) che si traduce in uno sfuocamento dell'immagine retinica centrale insieme alla formazione dell'ormai noto *defocus* periferico ipermetropico, in modo molto maggiore rispetto a individui emmetropi o ipermetropi<sup>23,26,53,126</sup>. Sono state quindi sviluppate delle lenti a contatto morbide che inducono aberrazione sferica positiva tramite un particolare design costruttivo, così da modificare lo sfuocamento retinico periferico ipermetropico e "dirigerlo" verso la condizione della miopia<sup>122</sup>. In uno studio di tipo randomizzato, Cheng<sup>122</sup> e colleghi hanno cercato di valutare l'efficacia di questa tipologia di lenti nel controllare la progressione della miopia e investigare la possibilità di un effetto *rebound* dopo la cessazione del trattamento: si tratta infatti delle due fasi in cui è stato diviso lo studio, a cui hanno partecipato 112 bambini di etnia prevalentemente asiatica con età compresa tra gli 8 e gli 11 anni (*Tabella VIII*).

**Tabella VIII.** Comparazione dei valori baseline di età, sesso, etnia, lunghezza assiale, equivalente sferico e astigmatismo dei partecipanti. SD= deviazione standard<sup>122</sup>.

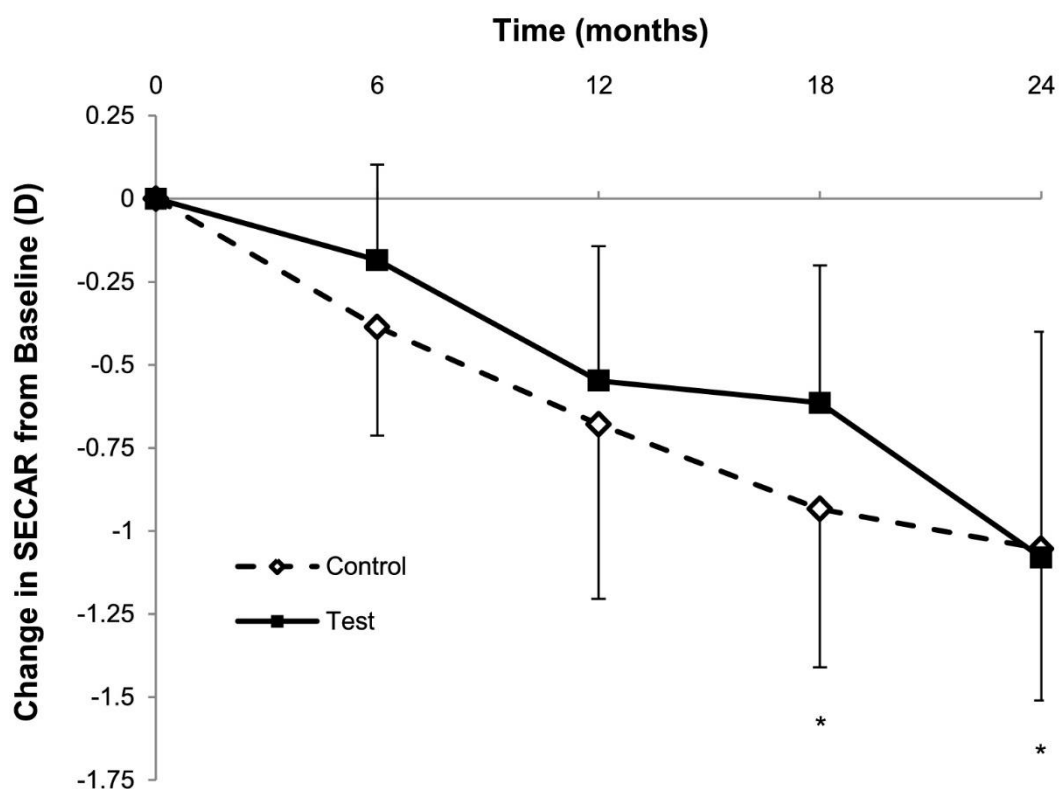
	Control cohort (N = 59)	Test cohort (N = 53)
Mean age (SD), yr	9.7 (1.11)	9.7 (1.05)
Sex (% males)	45.8	45.3
Ethnicity (% Asian)	91.5	88.7
Mean axial length (SD), mm	24.55 (0.667)	24.73 (0.708)
Mean spherical equivalent (SD), D	-2.44 (0.911)	-2.52 (1.094)
Mean astigmatism (SD), D	-0.46 (0.267)	-0.50 (0.280)

La fase di trattamento (quella iniziale) ha avuto una durata di 2 anni, mentre la seconda di 18 mesi (a cui hanno partecipato solo 77 bambini). Le lenti utilizzate nello studio erano di tipo giornaliero. Le misurazioni per la variazione della lunghezza assiale e per i cambiamenti nella refrazione dei bambini sono state eseguite ogni 6 mesi, con la particolarità di essere eseguite solamente per l'occhio destro. Il principale effetto derivato dal porto delle lenti con aberrazione sferica positiva riguarda il rallentamento della crescita assiale dell'occhio (*Figura 15*), avvenuto soprattutto durante i primi 6 mesi di trattamento, facendo registrare un incremento in tale parametro di 0.11 millimetri e 0.14 millimetri (a 6 e a 12 mesi), con una riduzione rispettivamente del 65.3% e del 38.6% rispetto ai partecipanti



del gruppo controllo.

Come era stato ipotizzato<sup>122</sup>, l'effetto di controllo è risultato essere inferiore nei bambini più anziani, che presentavano una lunghezza assiale maggiore rispetto ai colleghi più giovani. Nel gruppo controllo il 75% dei bambini ha mostrato una rapida progressione della miopia e solo l'11% una lenta progressione, mentre nel gruppo del trattamento questi parametri corrispondono rispettivamente al 37% e al 52%; questi dati numerici indicano una probabilità 7.68 volte superiore di subire una progressione rapida non utilizzando le lenti a contatto con aberrazione sferica positiva<sup>122</sup>. Un'altra particolarità riguarda la variazione nel difetto refrattivo, che nel gruppo di trattamento ha subito un cambiamento medio di 0.21 D in meno (quindi inferiore del 54%) rispetto al gruppo controllo a 6 mesi, mentre a 12 mesi ha subito una riduzione inferiore portandosi a sole 0.14 D; infatti, come riportato dagli stessi autori dello studio, la variazione ottenuta nella crescita assiale non si è tradotta in un effetto sostenuto e significativo nella refrazione dei partecipanti



(Figura 16).

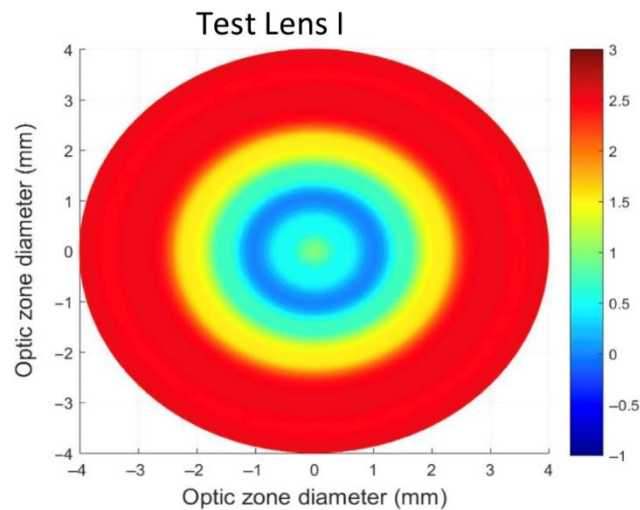
**Figura 16.** Valori medi e deviazioni standard dei cambiamenti nella refrazione dei partecipanti, a partire dai valori baseline. I valori (SECAR), che rappresentano l'equivalente sferico, sono stati misurati tramite autorefrattometria in cicloplegia<sup>122</sup>.

**Figura 15.** Valori medi e deviazioni standard dei cambiamenti nella lunghezza assiale dei partecipanti, a partire dai valori baseline<sup>122</sup>.

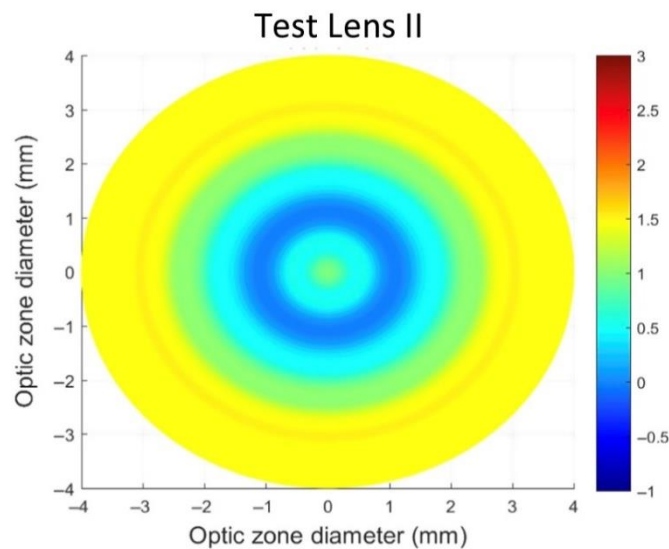
Durante la seconda fase dello studio, in cui tutti entrambi i gruppi hanno utilizzato le stesse lenti morbide giornaliere monofocali (stessa marca e stesso modello), non sono state riscontrate differenze sostanziali nella variazione della lunghezza assiale tra i due gruppi in nessuna delle tre visite di controllo effettuate; ciò significa che se da un lato non si sono verificati effetti di *rebound* per il gruppo del trattamento, dall'altro né il tipo di lente né il tempo di porto hanno influito sulla variazione della lunghezza assiale.

In un recente studio<sup>123</sup> (completato nel gennaio del 2017) sono state sviluppate delle lenti morbide con due nuovi design correttivi per testare la loro efficacia nel rallentamento della progressione miopica. I due design sono basati sulle seguenti considerazioni: la prima, già nota, riguarda la possibilità di ridurre il *defocus* ipermetropico e indurre *defocus* miopico attraverso una grande porzione di retina (periferica) e la seconda riguarda l'estensione della profondità di fuoco della lente stessa per generare un'immagine retinica globalmente migliore per punti immagine coincidenti con il piano retinico o antecedenti ad esso, peggiorando al contempo l'immagine composta dai punti focalizzati posteriormente alla superficie retinica per prevenire l'allungamento assiale<sup>127,128</sup>. Per partecipare allo studio sono stati selezionati 508 bambini miopi di nazionalità cinese che presentavano una miopia in entrambi gli occhi tra le -0.75 D e le -3.75 D (di equivalente sferico) e un astigmatismo non più alto di 0.75 D. Le lenti a contatto utilizzate nello studio sono state tutte di tipo giornaliero e quella del gruppo di controllo presentava la sola correzione per lontano. Le zone ottiche della lente I e II (per la "gestione" del *defocus* periferico) sono state ideate per incorporare una certa quantità di potere positivo, in una corda lungo il diametro principale a partire da 1.5 millimetri fino a raggiungere i 3.0 millimetri con un massimo di +2.50 D per la lente I e +1.50 D per la lente II; in aggiunta, le due lenti sono state create con un'addizione positiva anche nella zona centrale (fino ad 1.0 millimetro nella semi-corda) con un massimo di +1.00 D. Le lenti III e IV (per la modificazione dell'immagine retinica) sono state costruite con un design tale da incorporare e manipolare selettivamente le aberrazioni di alto ordine per raggiungere,

attraverso una generale focalizzazione migliorata (sia centrale che periferica), una qualità dell'immagine retinica maggiore per i punti coincidenti ed antecedenti alla retina (degradando al tempo stesso l'immagine prodotta dai punti oltre la retina). Il profilo del potere refrattivo della lente lungo la zona ottica è stato ideato per essere non-monotonico e aperiodico (ad esempio, non erano presenti zone di potere definite e il potere stesso variava sopra e sotto la media del potere

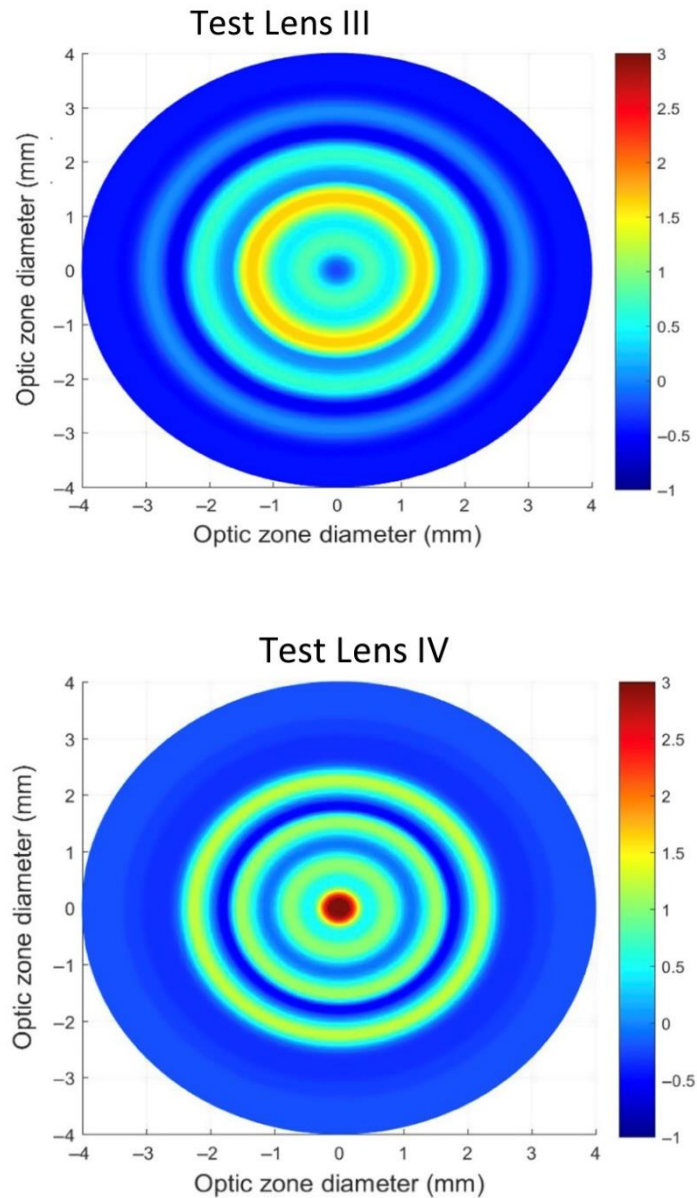


principale)<sup>128</sup>; queste due lenti sono state configurate per offrire una profondità



di fuoco migliore fino a +1.75 D e +1.25 D rispettivamente (Figura 17, Figura 18).

**Figura 17.** Rappresentazione bidimensionale del profilo di potere attraverso la zona ottica delle lenti testate. Gli assi x e y rappresentano i diametri e le corde orizzontali e verticali rispettivamente, mentre la scala cromatica indica il potere in diottrie (D)<sup>123</sup>.



**Figura 18.** Rappresentazione bidimensionale del profilo di potere attraverso la zona ottica delle lenti testate. Gli assi x e y rappresentano i diametri e le corde orizzontali e verticali rispettivamente, mentre la scala cromatica indica il potere in diottrie (D)<sup>123</sup>.

In maniera randomizzata, a tutti i partecipanti è stato assegnato uno dei cinque tipi di lenti a contatto e sono stati sottoposti a controlli periodici (ogni 3 mesi) (Tabella IX); purtroppo, solamente 234 bambini hanno completato lo studio della

durata di 2 anni, soprattutto a causa del *discomfort* generato dal porto delle lenti,

*Tabella IX. Parametri biometrici dei partecipanti allo studio<sup>123</sup>.*

	<b>Control (n = 102)</b>	<b>Test lens I (n = 103)</b>	<b>Test lens II (n = 101)</b>
Age (years)	10.5 ± 1.3	10.4 ± 1.3	10.4 ± 1.3
Female %	43	49	52
Parental Myopia % (None: One: Two)	26:36:38	23:43:34	33:39:28
S.E. (D)	-2.29 ± 0.75	-2.38 ± 0.82	-2.39 ± 0.79
Axial length (mm)	24.7 ± 0.8	24.7 ± 0.8	24.5 ± 0.7

	<b>Control (n = 102)</b>	<b>Test lens III (n = 98)</b>	<b>Test lens IV (n = 104)</b>
Age (years)	10.5 ± 1.3	10.4 ± 1.3	10.3 ± 1.3
Female %	43	57	56
Parental Myopia % (None: One: Two)	26:36:38	26:46:28	22:50:28
S.E. (D)	-2.29 ± 0.75	-2.41 ± 0.82	-2.44 ± 0.73
Axial length (mm)	24.7 ± 0.8	24.5 ± 0.7	24.6 ± 0.8

dubbi riguardo la sicurezza di dispositivi e altre motivazioni varie.

*Legenda. S.E.= equivalente sferico.*

Dopo 24 mesi dall'inizio dello studio, i componenti del gruppo controllo hanno fatto registrare una progressione miopica di -1.15 D (in media), rispetto ai bambini degli altri gruppi che hanno mostrato un aumento della miopia variabile tra le -0.78 e le -0.87 D (con una riduzione dal 32% al 24%); ulteriori analisi<sup>123</sup> hanno mostrato un'interazione significativa tra il tempo di porto della lente e la progressione miopica, sebbene la differenza più evidente tra il gruppo controllo e gli altri gruppi sia stata registrata a 6 mesi dall'inizio dello studio, indicando come fosse stato prodotto un effetto di trattamento maggiore nei primi 6 mesi. Anche la lunghezza assiale del gruppo controllo è risultata essere più grande sia a 12 che 24 mesi, facendo registrare una progressione pari a 0.33 millimetri e 0.60 millimetri rispettivamente; per contro, la progressione nell'allungamento assiale degli altri gruppi è risultata essere inferiore, con valori compresi tra gli 0.19 e 0.23



millimetri (a 12 mesi, con una riduzione del 30%-43% rispetto al gruppo controllo) e tra gli 0.41 e gli 0.43 millimetri (a 24 mesi, inferiore del 22%-32% rispetto ai

**Tabella X.** Valori registrati di cambiamento nel difetto refrattivo (equivalente sferico, diottrie) e nella lunghezza assiale (millimetri)<sup>123</sup>.

portatori di lenti morbide monofocali). Nel raccogliere i dati sull'allungamento

Visit-Baseline	Control	Test I	Test II
Change in spherical equivalent (D)			
6 months	-0.40 (-0.34; -0.46)	-0.23 (-0.17; -0.30)	-0.27 (-0.20; -0.33)
12 months	-0.66 (-0.58; -0.74)	-0.46 (-0.38; -0.55)	-0.52 (-0.44; -0.61)
18 months	-0.88 (-0.76; -1.00)	-0.68 (-0.55; -0.81)	-0.70 (-0.57; -0.83)
24 months	-1.15 (-0.99; -1.30)	-0.87 (-0.71; -1.03)	-0.88 (-0.72; -1.03)
Change in axial length (mm)			
6 months	0.19 (0.17; 0.21)	0.10 (0.07; 0.12)	0.12 (0.09; 0.14)
12 months	0.33 (0.30; 0.36)	0.19 (0.15; 0.22)	0.23 (0.20; 0.27)
18 months	0.47 (0.42; 0.52)	0.32 (0.27; 0.38)	0.35 (0.29; 0.40)
24 months	0.60 (0.53; 0.66)	0.41 (0.34; 0.48)	0.46 (0.39; 0.53)

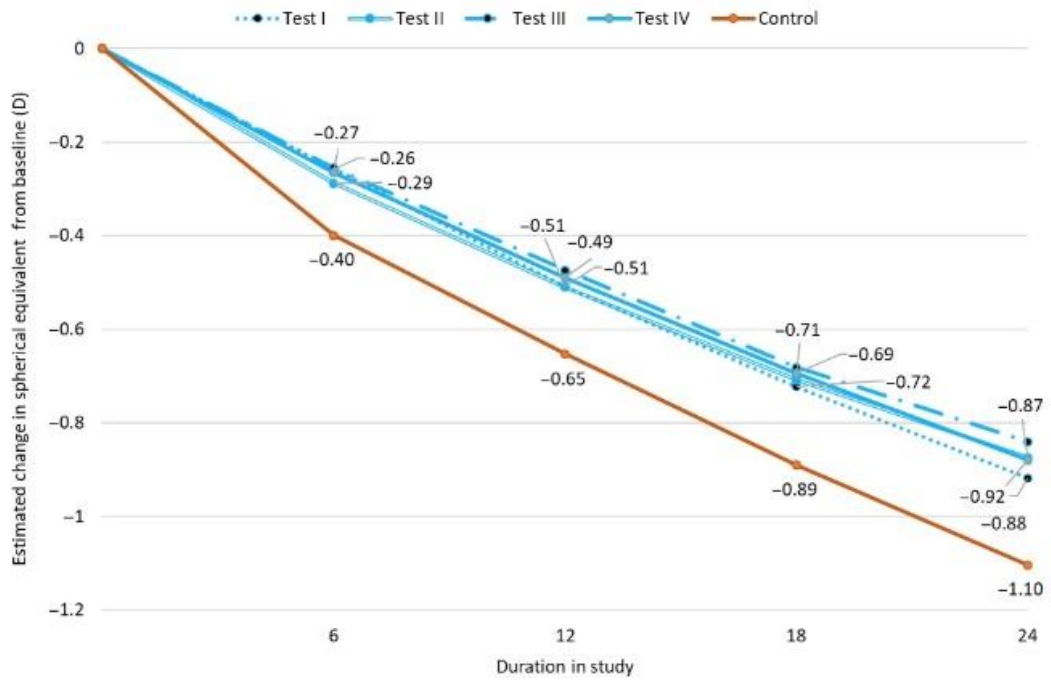
  

Visit-Baseline	Control	Test III	Test IV
Change in spherical equivalent (D)			
6 months	-0.40 (-0.34; -0.46)	-0.25 (-0.19; -0.32)	-0.26 (-0.20; -0.33)
12 months	-0.66 (-0.58; -0.74)	-0.46 (-0.37; -0.55)	-0.49 (-0.40; -0.57)
18 months	-0.88 (-0.76; -1.00)	-0.60 (-0.46; -0.74)	-0.66 (-0.53; -0.79)
24 months	-1.15 (-0.99; -1.30)	-0.78 (-0.62; -0.94)	-0.85 (-0.69; -1.00)
Change in axial length (mm)			
6 months	0.19 (0.17; 0.21)	0.12 (0.10; 0.14)	0.11 (0.09; 0.13)
12 months	0.33 (0.30; 0.36)	0.22 (0.19; 0.26)	0.22 (0.18; 0.25)
18 months	0.47 (0.42; 0.52)	0.33 (0.27; 0.39)	0.34 (0.28; 0.39)
24 months	0.60 (0.53; 0.66)	0.45 (0.38; 0.52)	0.43 (0.36; 0.50)

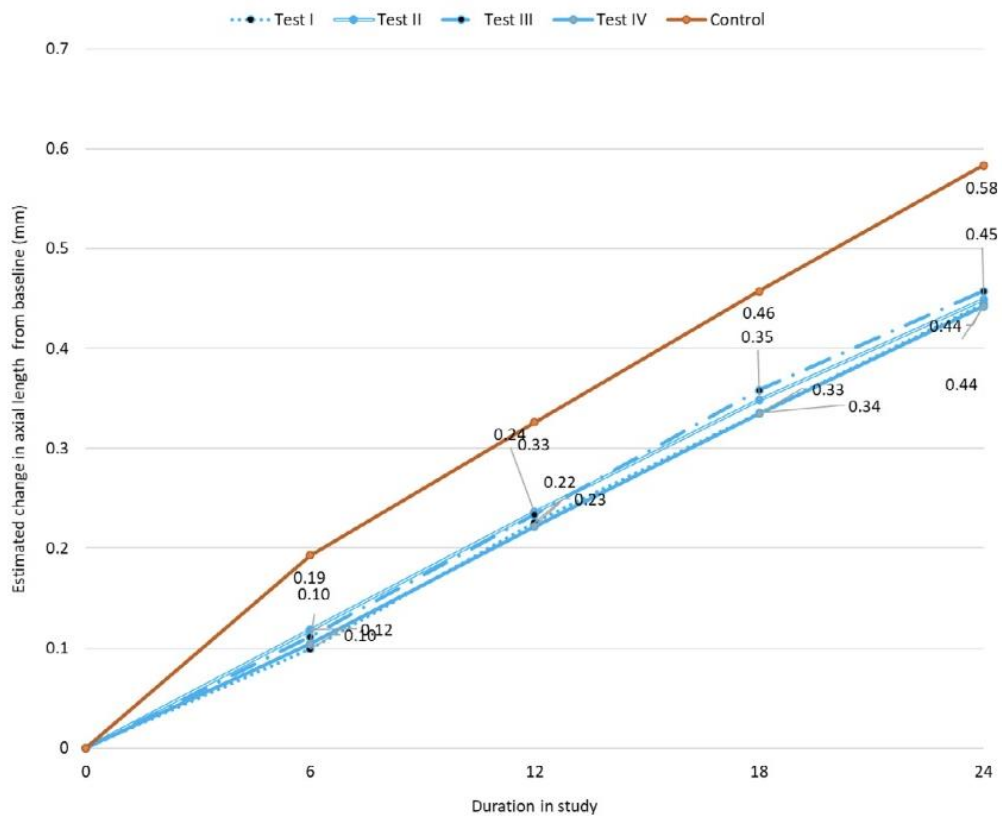
assiale, i ricercatori hanno anche notato un parallelismo con la variazione nella refrazione dei partecipanti: infatti, il maggior effetto di controllo sulla progressione della lunghezza assiale è stato registrato a 6 mesi dall'inizio del trattamento, ed è risultato essere minore nella durata successiva dello studio (Tabella X, Figura 19, Figura 20).

È stata quindi riscontrata una notevole efficienza da parte delle lenti morbide testate nel controllare la progressione miopica, sia riducendo il defocus ipermetropico periferico e inducendo defocus miopico periferico (lenti I e II) sia andando ad intervenire sulla qualità complessiva dell'immagine retinica (lenti III e IV), seguendo le supposizioni secondo cui un peggioramento dell'immagine che

viene a crearsi posteriormente alla retina sia il trigger che innesca il processo di allungamento assiale<sup>123</sup>.



**Figura 19.** Tasso stimato di progressione; in ascissa, la durata dello studio, in ordinata il cambiamento nei valori di equivalente sferico (in diottrie)<sup>123</sup>.



**Figura 20.** Tasso stimato di progressione; in ascissa, la durata dello studio, in ordinata il cambiamento nei valori di lunghezza assiale (in millimetri)<sup>123</sup>.

## Conclusioni

Nel corso degli ultimi decenni abbiamo assistito ad una rapida crescita nell'incidenza dei fenomeni della miopia e della progressione miopica e sebbene molti fattori che li riguardano siano ormai a noi noti, molti altri attendono ancora una valida e forte presa di posizione per poter essere dichiarate ufficialmente di nostro dominio.

Stiamo probabilmente assistendo a dei cambiamenti che noi stessi causiamo (tramite i nostri ambienti di vita, le abitudini quotidiane, le imposizioni sociali e via dicendo), ma vi stiamo cercando di porre rimedio al tempo stesso. La crescita delle nostre conoscenze riguardo i meccanismi che causano ed alimentano la progressione miopica va di pari passo con i nostri tentativi di trovare una soluzione efficace per arginare questo problema.

Con questo elaborato ho cercato di riassumere tutti questi fattori, nonostante la quantità di letteratura scientifica sull'argomento sia notevole, sulla base della revisione degli articoli di interesse optometrico più recenti selezionati personalmente.

Partendo da una descrizione della miopia come fenomeno para fisiologico sono passato a determinarne l'incidenza globale, cercando di darne una stima accurata anche in previsione di un futuro ormai prossimo in cui questa anomalia refrattiva, secondo le stime attuali, potrebbe essere presente in una persona su due. Ho descritto il processo che porta (presumibilmente) alla generazione di questo difetto visivo, indagandone presunte cause e meccanismi attuativi (come i fattori ambientali, le componenti genetiche familiari, il processo di emmetropizzazione), insieme ad alcune componenti della visione binoculare che si influenzano vicendevolmente nell'occhio di un miope (l'accomodazione e le forie). Infine, ho cercato di riassumere le caratteristiche principali delle soluzioni a cui un Optometrista può attingere per provare a contenere questo fenomeno nella pratica clinica di tutti i giorni (*in primis* le lenti a contatto per ortocheratologia e le lenti a contatto morbide multifocali, la cui efficacia sta venendo sempre più riconosciuta attraverso analisi e studi clinici randomizzati), nell'attesa che nuovi sistemi correttivi (magari più specifici e ancora più efficaci nel controllo della miopia) vengano sviluppati.

In attesa che la comunità scientifica proceda inesorabilmente verso una più completa conoscenza della miopia, scrivendo queste conclusioni mi è venuto in mente un aforisma di un famoso scrittore realista e critico letterario che a mio avviso racchiude alla perfezione l'intento di questo elaborato:

*“Ogni potere umano è composto di tempo e pazienza.”*

Honoré de Balzac

Diego Righi

## Bibliografia

- [1] Rossetti A, Gheller P. *Manuale di optometria e contattologia – Seconda edizione*. Casa Editrice Zanichelli, 2017.
- [2] Saiko M, Kuo AN, Saw S. *An Update of Eye Shape and Myopia*. *Eye & Contact Lens* 2019;45: 279–285.
- [3] Pan CW, Dirani M, Cheng CY, et al. *The age-specific prevalence of myopia in Asia: A meta-analysis*. *Optom Vis Sci* 2015;92:258–266.
- [4] Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. *Myopia*. *Lancet* 2012;379: 1739–1748.
- [5] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. *Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050*. *Ophthalmology* 2016;123:1036–1042.
- [6] Wong YL, Saw SM. *Epidemiology of pathologic myopia in Asia and worldwide*. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5:394–402.
- [7] Sorsby, A., Leary, G.A., 1970. *A longitudinal study of refraction and its components during growth*. Medical Research Council Special Report Series 309. London: HMSO.
- [8] Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, et al. *Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3074–3080.
- [9] Elliot H. Myrowitz. *Juvenile myopia progression, risk factors and interventions*. *Saudi J Ophthalmol*. 2012 Jul; 26(3): 293–297. Published online 2011 Mar 15
- [10] Nagra M, Gilmartin B, Thai NJ, et al. *Determination of retinal surface area*. *J Anat* 2017;231:319–324.
- [11] Pope JM, Verkicharla PK, Sepelband F, et al. *Three-dimensional MRI study of the relationship between eye dimensions, retinal shape and myopia*. *Biomed Opt Express* 2017;8:2386–2395.
- [12] Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL, et al. *Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2698–2707.
- [13] Atchison DA, Jones CE, Schmid KL, et al. *Eye shape in emmetropia and myopia*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3380–3386.
- [14] Verkicharla PK, Mathur A, Mallen EA, et al. *Eye shape and retinal shape, and their relation to peripheral refraction*. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:184–199.
- [15] Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, et al. *Prediction of juvenile-onset myopia*. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:683–689.
- [16] 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.

- [17] Tideman JWL, Polling JR, Vingerling JR, Jaddoe VVW, Williams C, Guggenheim JA, Klaver CWC. *Axial length growth and the risk of developing myopia in European children*. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 301–309.
- [18] Xiaoyu Zhang, Xinhua Qu, Xingtao Zhou. *Association between parental myopia and the risk of myopia in a child*. *Exp Ther Med*. 2015 Jun; 9(6): 2420–2428.
- [19] Kai C, Yue W, Mayinuer Y, Ningli W. *Significance of Outdoor Time for Myopia Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials*. *Ophtalmic Res*. 2019/08.
- [20] Zadnik K, Satariano WA, Mutti DO, Sholtz RI, Adams AJ. *The effect of parental history of myopia on children's eye size*. *JAMA*. 1994;271:1323–1327.
- [21] Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Jones LA, Zadnik K. *Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3633–3640.
- [22] Liang CL, Yen E, Su JY, et al. *Impact of family history of high myopia on level and onset of myopia*.
- [23] Hoogerheide J, Rempt F, Hoogenboom WP. *Acquired myopia in young pilots*. *Ophthalmologica* 1971;163:209–215.
- [24] Williams KM, Hysi P, Hammond CJ. *Twin studies, genome-wide association studies and myopia genetics*. *Ann Eye Sci*. 2017;2:69.
- [25] Shi Y, Gong B, Chen L, et al. *A genome-wide meta-analysis identifies two novel loci associated with high myopia in the Han Chinese population*. *Hum Mol Genet*. 2013;22:2325–2333.
- [26] Mutti DO, Sholtz RI, Friedman NE, et al. *Peripheral refraction and ocular shape in children*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2000;41:1022–1030.
- [27] Sanfilippo PG, Hewitt AW, Hammond CJ, Mackey DA. *The heritability of ocular traits*. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:561–583.
- [28] Huang HM, Chang DS, Wu PC. *The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0140419.
- [29] Wu LJ, You QS, Duan JL, Luo YX, Liu LJ, Li X, Gao Q, Zhu HP, He Y, Xu L, Jonas JB, Wang W, Guo XH. *Prevalence and associated factors of myopia in high-school students in Beijing*. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0120764.
- [30] Smith EL III, Kee CS, Ramamirtham R, et al. *Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2005;46:3965–3972.
- [31] You X, Wang L, Tan H, et al. *Near work related behaviors associated with myopic shifts among primary school students in the Jiading District of Shanghai: a school-based one-year cohort study*. *PLoS One*. 2016;11:e0154671.

- [32] Rose KA, Morgan IG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P, Saw SM. *Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney*. Arch Ophthalmol. 2008 Apr; 126(4):527-30.
- [33] Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, Cook DG, Owen CG Br J. *Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention*. Ophthalmol. 2016 Jul; 100(7):882-890.
- [34] 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*. JAMA Ophthalmol. 2015; 314:1142–1148.
- [35] Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al. *Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:4552–4559.
- [36] Jin JX, Hua WJ, Jiang X, et al. *Effect of outdoor activity on myopia onset and progression in school-aged children in northeast china: the Sujiatun Eye Care Study*. BMC Ophthalmol. 2015;15:73.
- [37] Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. *The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Ophthalmology. 2012;119:2141–2151.
- [38] Knapp AA. *Vitamin-D complex in progressive myopia*. Am J Ophthalmol. 1939;22:1329–1337.
- [39] Mutti DO, Marks AR. *Blood levels of Vitamin D in teens and young adults with myopia*. Optom Vis Sci. 2011;88:377–382.
- [40] Kwon JW, Choi JA, La TY. *Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with myopia in the Korea national health and nutrition examination survey*. Medicine. 2016;95:e5012.
- [41] Tideman JW, Polling JR, Voortman T, et al. *Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children*. Eur J Epidemiol. 2016;31:491–499.
- [42] Mutti DO, Cooper ME, Dragan E, et al. *Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D binding protein) polymorphisms in myopia*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3818–3824.
- [43] McCarthy CS, Megaw P, Devadas M, Morgan IG. *Dopaminergic agents affect the ability of brief periods of normal vision to prevent form-deprivation myopia*. Exp Eye Res. 2007 Jan; 84(1): 100–7.
- [44] Ashby R. *Animal Studies and the Mechanism of Myopia-Protection by Light?*. Optom Vis Sci. 2016 Sep; 93(9): 1052–4.

- [45] Morgan IG, Ashby RS. *Bright Light Blocks the Development of Form Deprivation Myopia in Mice, Acting on D1 Dopamine Receptors*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Apr; 58(4): 2317.
- [46] Pan C-W, Wu R-K, Liu H, Li J, Zhong H. *Types of lamp for homework and myopia among Chinese school-aged children*. Ophthal Epidemiol. 2018;25:250–256.
- [47] Behar-Cohen F, Martinsons C, Vi' enot F, et al. *Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye?* Prog Retin Eye Res. 2011;30:239–257.
- [48] 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.
- [49] Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, et al. *Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial*. Arch Ophthalmol 2005;123:977–987.
- [50] Fledelius HC, Goldschmidt E. *Oculometry findings in high myopia at adult age: Considerations based on oculometric follow-up data over 28 years in a cohort-based Danish high-myopia series*. Acta Ophthalmol 2010;88: 472–478.
- [51] Hyman L, Gwiazda J, Marsh-Tootle WL, Norton TT, Hussein M and the COMET Group. *The Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET): Design and General Baseline Characteristics*. Controlled Clinical Trials 22:573–592 (2001).
- [52] Hou W, Norton TT, Hyman L, Gwiazda J, and the COMET Group. *Axial Elongation in Myopic Children and its Association With Myopia Progression in the Correction of Myopia Evaluation Trial*. Eye & Contact Lens 2018;44: 248–259.
- [53] Gwiazda J, Marsh-Tootle WL, Hyman L, et al. *Baseline refractive and ocular component measures of children enrolled in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET)*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43: 314–321.
- [54] Siegwart JT, Norton TT. *Perspective: How might emmetropization & genetic factors produce myopia in normal eyes?* Optom Vis Sci 2011;88: 365–372.
- [55] Scheiman M, Gwiazda J, Zhang Q, et al. *Longitudinal changes in corneal curvature and its relationship to axial length in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) cohort*. J Optom 2016;9:13–21.
- [56] Gwiazda J, Norton TT, Hou W, et al. *Longitudinal changes in lens thickness in myopic children enrolled in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET)*. Curr Eye Res 2016;41:492–500.
- 49.
- [57] Curtin BJ. *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. Philadelphia, PA, Harper & Row, 1985.
- [58] van Alphen GWHM. *On emmetropia and ametropia*. Optica Acta (Lond) 1961;142(Suppl):1–92.



- [59] Anderson HA, Glasser A, Stuebing KK, Manny RE. *Minus Lens Stimulated Accommodative Lag as a Function of Age*. *Optom Vis Sci* 2009;86:685–694.
- [60] Gwiazda J, Bauer J, Thorn F, Held R. *A dynamic relationship between myopia and blur-driven accommodation in school-aged children*. *Vision Res*. 1995;35:1299–1304.
- [61] Abbott ML, Schmid KL, Strang NC. *Differences in the accommodation stimulus response curves of adult myopes and emmetropes*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18:13–20.
- [62] Goss DA. *Clinical accommodation and heterophoria findings preceding juvenile onset of myopia*. *Optom Vis Sci*. 1991;68:110–116.
- [63] Drobe B, de Saint-Andre R. *The pre-myopic syndrome*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1995;15:375–378.
- [64] Norton TT. *Animal models of myopia: learning how vision controls the size of the eye*. *ILAR J*. 1999;40:59–77.
- [65] Richler A, Bear JC. *Refraction, nearwork, and education: a population study in Newfoundland*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980; 58:468–478.
- [66] Zylbermann R, Landau D, Berson D. *The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993;30:319–322.
- [67] Kinge B, Midelfart A, Jacobsen G, Rystad J. *The influence of near-work on development of myopia among university students: a three-year longitudinal study among engineering students in Norway*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:26–29.
- [68] Haro C, Poulain I, Drobe B. *Investigation of working distance in myopic and non-myopic children*. *Optom Vis Sci* 2000;77: 189(suppl).
- [69] Parssinen O, Lyyra AL. *Myopia and myopic progression among schoolchildren: a three-year follow-up study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:2794–2802.
- [70] Goss DA, Wolter KL. *Nearpoint phoria changes associated with the cessation of childhood myopia progression*. *J Am Optom Assoc*. 1999;70:764–768.
- [71] Gwiazda J, Hyman L, Norton T, Hussein M, Marsh-Tootle W, Manny R, Wang Y, Everett D and the COMET Group. *Accommodation and Related Risk Factors Associated with Myopia Progression and Their Interaction with Treatment in COMET Children*. *Invest Ophthalmology & Visual Science*, July 2004, Vol. 45, No. 7.
- [72] Jensen H. *Myopia progression in young school children: a prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker eye drops*. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1991;200:1–78.
- [73] Goss DA. *Variables related to the rate of childhood myopia progression*. *Optom Vis Sci*. 1990;67:631–636.
- [74] Gwiazda J, Grice K, Thorn F. *Response AC/A ratios are elevated in myopic children*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1999;19:173–179.

- [75] Mutti DO, Jones LA, Moeschberger ML, Zadnik K. *AC/A ratio, age, and refractive error in children*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41:2469–2478.
- [76] Chinellato M. *Dispensa - Tecniche avanzate di optometria e contattologia: Ortocheratologia*. Università degli Studi di Padova; 2019;36-71.
- [77] Michael J. Lipson M, Brooks M, Bruce H. Koffler B. *The Role of Orthokeratology in Myopia Control: A Review*. Eye & Contact Lens 2018;44: 224–230.
- [78] 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.
- [79] Chen R, Mao X, Jiang J, et al. *The relationship between corneal biomechanics and anterior segment parameters in the early study of orthokeratology: A pilot study*. Medicine 2017;96:1–6.
- [80] Gifford P, Au V, Hon B, et al. *Mechanism for corneal reshaping in hyperopic orthokeratology*. Optom Vis Sci 2009;86:e306–e311.
- [81] Choo J, Caroline P, Harlin P. *“How does the cornea change under corneal reshaping contact lenses?”* Eye Contact Lens 2004;30:211–213.
- [82] Choo JD, Caroline PJ, Harline DD, et al. *Morphologic changes in cat epithelium following overnight lens wear with the paragon CRT lens for corneal reshaping*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45. E-Abstract 1552.
- [83] Lu F, Simpson T, Sorbara L. *Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses*. Cornea 2008;27:133–141.
- [84] Sun Y, Wang L, Gao J, et al. *Influence of overnight orthokeratology on corneal surface shape and optical quality*. J Ophthalmol 2017;2017: 3279821.
- [86] Zhong XW, Chen XL, Xie RZ, et al. *Differences between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density*. Cornea 2009;28:271–279.
- [87] Haque S, Fonn D, Simpson T, et al. *Corneal and epithelial thickness changes after 4 Weeks of overnight corneal refractive Therapy lens wear, measured with optical coherence Tomography*. Eye Contact Lens 2004;30: 189–193.
- [88] Charman WN, Mountford J, Atchison DA, et al. *Peripheral refraction in orthokeratology patients*. Optom Vis Sci 2006;83:641–648.
- [89] Smith EL, Hung LF, Huang J, et al. *Effects of local myopic defocus on refractive development in monkeys*. Optom Vis Sci 2013;90:1176–1186.
- [90] Kang P, Swarbrick H. *Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas-permeable lenses*. Optom Vis Sci 2011;88: 476–482.
- [91] Tarrant J, Liu Y, Wildsoet CF. *Orthokeratology can decrease the accommodative lag in myopes*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:4294.
- [92] Chen Z, Xue F, Zhou J, et al. *Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length*. Optom Vis Sci 2016;93:1064–1071.

- [93] Cho P, Tan Q. *Myopia and orthokeratology for myopia control*. Clin Exp Optom 2019; 102: 364–377.
- [85] Choo JD et al. *Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study*. Contact Lens & Anterior Eye; 2008.
- [94] Swarbrick HA. *Orthokeratology review and update*. Clin Exp Optom 2006; 89: 124–143.
- [95] Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT. *Corneal reshaping and myopia progression*. Br J Ophthalmol 2009; 93: 1181–1185.
- [96] Cho P, Cheung SW, Edwards M. *The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control*. Curr Eye Res 2005; 30: 71–80.
- [97] Chen C, Cheung SW, Cho P. *Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study)*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 6510–6517.
- [98] Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F et al. *Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53: 3913–3919.
- [99] Zhu MJ, Feng HY, He XG et al. *The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia*. BMC Ophthalmol 2014; 14: 141.
- [100] Chen CC, Cheung SW, Cho P. *Toric orthokeratology for highly astigmatic children*. Optom Vis Sci 2012; 89: 849–855.
- [101] Cho P, Cheung SW. *Protective role of orthokeratology in reducing risk of rapid axial elongation: a reanalysis of data from the ROMIO and TO-SEE studies*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 1411–1416.
- [102] Cho P, Cheung SW. *Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE)*. Cont Lens Anterior Eye 2017; 40: 82–87.
- [103] Chia A, Chua WH, Wen L et al. *Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%*. Am J Ophthalmol 2014; 157: 451–457.e451.
- [104] 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.
- [105] Nickla DL, Wallman J. *The multifunctional choroid*. Prog Retin Eye Res 2010; 29: 144–168.
- [106] Zhang Z, Zhou Y, Xie Z et al. *The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children*. Sci Rep 2016; 6: 34936.
- [107] Chen Z, Xue F, Zhou J et al. *Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length*. Optom Vis Sci 2016; 93: 1064–1071.

- [108] Li Z, Cui D, Hu Y et al. *Choroidal thickness and axial length changes in myopic children treated with orthokeratology*. *Cont Lens Anterior Eye* 2017; 40: 417–423.
- [109] Chen Z, Niu L, Xue F, Qu X, Zhou Z, Zhou X, Chu R. *Impact of Pupil Diameter on Axial Growth in Orthokeratology*. *Optom Vis Sci* 2012;89: 1636.1640.
- [110] Sankaridurg P. *Contact lenses to slow progression of myopia*. *Clin Exp Optom* 2017; 100: 432–437.
- [111] Diether S, Schaeffel F. *Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation*. *Vision Res* 1997; 37: 659–668.
- [112] Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. *Accommodation, refractive error and eye growth in chickens*. *Vision Res* 1988; 28: 639–657.
- [113] Kelly TS, Chatfield C, Tustin G. *Clinical assessment of the arrest of myopia*. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 529–538.
- [114] Grosvenor T, Perrigin D, Perrigin J, Quintero S. *Rigid gas-permeable contact lenses for myopia control: effects of discontinuation of lens wear*. *Optom Vis Sci* 1991; 68: 385–389.
- [115] Horner DG, Soni PS, Salmon TO, Swartz TS. *Myopia progression in adolescent wearers of soft contact lenses and spectacles*. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 474–479.
- [116] 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.
- [117] Kwok E, Patel B, Backhouse S, Phillips JR. *Peripheral refraction in high myopia with spherical soft contact lenses*. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 263–270.
- [118] Shen J, Clark CA, Soni PS, Thibos LN. *Peripheral refraction with and without contact lens correction*. *Optom Vis Sci* 2010; 87: 642–655.
- [119] Aller T, Liu M, Wildsoet CF. *Myopia control with bifocal contact lenses: a randomized clinical trial*. *Optom Vis Sci* 2016; 93: 344–352.
- [120] Sankaridurg P, Holden B, Smith E 3rd et al. *Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 9362–9367.
- [121] Lam CS, Tang WC, Tse DY, Tang YY, To CH. *Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial*. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 40–45.

- [122] Cheng X, Xu J, Chehab K, Exford J, Brennan N. *Soft contact lenses with positive spherical aberration for myopia control*. *Optom Vis Sci* 2016; 93: 353–366.
- [123] Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, Chen X, Weng R, Tilia D, Xu P, Li W, Conrad F, Earl L Smith EL I,II Ehrmann K. *Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial*. *Ophthalmic Physiol Opt* 2019; 39: 294–307.
- [124] Chen X, Sankaridurg P, Donovan L, et al. *Characteristics of peripheral refractive errors of myopic and non-myopic Chinese eyes*. *Vision Res*. 2010;50:31–35.
- [125] Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL. *Peripheral refraction along the horizontal and vertical visual fields in myopia*. *Vision Res*. 2006;46:1450–1458.
- [126] Millodot M. *Effect of ametropia on peripheral refraction*. *Am J Optom Physiol Opt* 1981;58:691Y5.
- [127] Tilia D, Bakaraju RC, Chung J et al. *Short-term visual performance of novel extended depth-of-focus contact lenses*. *Optom Vis Sci* 2016; 93: 435–444.
- [128] Bakaraju RC, Ehrmann K & Ho A. *Extended depth of focus contact lenses vs. two commercial multifocals: Part 1. Optical performance evaluation via computed throughfocus retinal image quality metrics*. *J Optom* 2018; 11: 10– 20.

