

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica “Galileo Galilei”

Corso di Laurea Triennale in

Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

***L'aumento della Miopia nelle società
moderne, numeri e considerazioni***

(Myopia increase in modern societies, numbers
and considerations)

Relatore: Prof Pietro Gheller

Laureando: Mariani Giorgia
Matricola: 1091378

Anno Accademico 2016/2017

Indice

Abstract	1
Capitolo 1: “La definizione di Miopia”	3
Capitolo 2: “Epidemiologia”	10
1. Distribuzione etnico-geografica.....	11
2. Distribuzione in base all'età	16
3. Distribuzione in base al sesso.....	18
Capitolo 3: “Eziologia”	20
1. Genetica.....	20
2. Attività all'aperto.....	23
3. “Defocus” e considerazioni su condizioni correttive.....	27
4. Nutrizione	34
5. “Near work”: postura e accomodazione	38
Capitolo 4: “Considerazioni sulla profilassi della progressione miopica”	45
1. Terapia farmacologica.....	46
2. Ortocheratologia	48
3. Contattologia morbida multifocale.....	52
4. Lenti oftalmiche progressive e bifocali	58
5. Terapia staminale	60
Conclusioni	64
Bibliografia	67

Abstract

Charles Darwin probabilmente spiegherebbe che l'epidemia Miopica che si sta verificando altro non è che un naturale processo di adattamento evolutivo della specie al rinnovato stile di vita altamente scolastico e tecnologico che rende inutile saper vedere in lontananza. A differenza dell'uomo cacciatore per cui la visione lontana era un elemento selezionato per la sopravvivenza, l'uomo moderno non soffre il limite fisico della vista non essendoci distanza che la moderna tecnologia non riesca a colmare per lui. Eppure l'aumento della prevalenza e dell'incidenza della Miopia nella popolazione degli ultimi decenni mostra numeri troppo elevati per essere descritto con ipotesi semplicistiche. Il cambiamento della fisionomia delle società iniziato con la Rivoluzione Industriale del XVII e XVIII e il conseguente benessere socio-economico della popolazione hanno battuto sul tempo i processi evolutivi dell'uomo che a quanto pare stanno mostrando i segni di adattamento proprio in questi ultimi anni. L'origine del difetto miopico è più radicato nella storia della società di quanto si pensa e proprio per questo viene proposta una definizione rinnovata della Miopia che la considera un fenomeno multifattoriale frutto del connubio tra genetica e ambiente. La riduzione della distanza di visione nitida è la manifestazione del cambiamento refrattivo del sistema visivo conseguente all'allungamento assiale del bulbo

che è ciò che spaventa gli specialisti. Il coinvolgimento del mondo optometrico-oftalmologico riguarda la necessità di intervento soprattutto per i più giovani per arrestare la crescita oculare incontrollata oltre il limite necessario imposto dal meccanismo fisiologico di emmetropizzazione, cosa che sta portando all'abbassamento dell'età media di alcune patologie retiniche con inevitabili costi sanitari e perdite di guadagno sul bilancio economico mondiale.

Lo studio nasce da un interesse personale nato durante le lezioni universitarie sul "Controllo della Miopia" in cui sono stati dati spunti di riflessione ed è stata mostrata la possibilità di poter "gestire" la Miopia piuttosto che limitarsi solo a "correggerla". Lo scopo del seguente elaborato quindi è quello di indagare e approfondire l'andamento della Miopia nelle società moderne attraverso un'analisi della letteratura più recente. A tal proposito si presenta un elaborato suddiviso in quattro capitoli che a partire da un'introduzione sulla Miopia, indagano sull'epidemiologia della Miopia per evidenziare i fattori di rischio collegati alla progressione e la reale distribuzione geografica, sugli aspetti che ne dimostrano l'eziologia multifattoriale e sulle strategie di intervento per rallentarne la progressione.

Lo scritto non ha valore dimostrativo né divulgativo ma puramente analitico. Tutte le informazioni sono ottenute da fonti ritenute attendibili e consultabili autonomamente poiché presenti nella Bibliografia in coda all'elaborato.

Capitolo 1: “La definizione di Miopia”

Il termine Miopia fa riferimento all'anomalia refrattiva dell'occhio umano in cui il fuoco coniugato al piano anatomico della retina si trova a una distanza finita dall'occhio in condizione statica, cioè con accomodazione rilassata. [1] [2] L'origine del termine è da attribuire al medico greco Galeno (131-201 d.C.) che con “Muopia” definiva coloro che usavano “strizzare gli occhi” come espediente per aumentare la nitidezza dell'immagine visiva. Non a caso la Miopia, anche definita “Brachimetropia”, “visione inferiore alla distanza”, mai entrato nel lessico comune, rappresenta la condizione in cui i raggi luminosi vengono fatti convergere in un piano anteriore quello retinico [Figura 1] a differenza di un occhio normale o “emmetrope” per cui gli oggetti vicini e lontani sono ugualmente visti a fuoco [Figura 2].

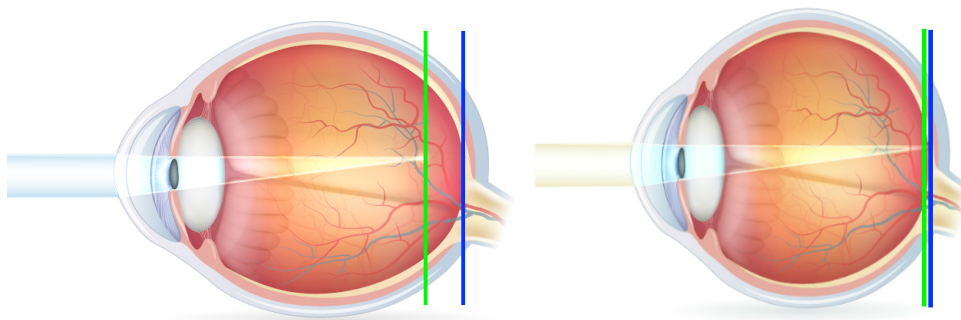


Figura 1. (a sinistra) Occhio Miope: il piano focale (verde) si trova anteriormente il piano anatomico retinico (blu). La visione è sfuocata. Tratto da <http://www.emilianoghinelli.com/oculista/wp-content/uploads/2015/12/miopia-chirurgia-refrattiva.jpg>

Figura 2. (a destra) Occhio Emmetrope: il piano focale (verde) coincide con il piano retinico (blu) pertanto la visione è nitida. Tratto da <http://metodobates.net/it/wp-content/uploads/2014/05/occhio-emmetrope-resized.jpg>

L'occhio umano può essere paragonato a una macchina fotografica che regola automaticamente la propria messa a fuoco, con la differenza che le dimensioni dell'occhio restano le stesse per ogni distanza di focalizzazione. Mentre una macchina si serve dell'allungamento dell'obiettivo, il diotro umano modifica la forma del cristallino mediante l'attività dei muscoli ciliari per adeguarne il potere in relazione alla distanza da osservare [3]. Nel momento in cui questo meccanismo regolatore non riesce più a far coincidere il piano focale con quello anatomico retinico, insorge un difetto refrattivo, la Miopia ne è un esempio [Figura 1]. Ma non è tutto qui. Oggigiorno non è più possibile parlare di Miopia solo come un'anomalia accomodativa [4]. Si è passati a considerare come sua causa principale l'eccessivo allungamento assiale del bulbo oculare [2] a cui consegue un assottigliamento della sottostante sclera [5]. Tale fenomeno sta caratterizzando circa un terzo della popolazione mondiale [6] portando con sé numerose patologie da stiramento tissutale. Pertanto, sebbene l'esatto meccanismo resti ancora poco chiaro, l'ipotesi di un'eziologia genetica della Miopia non è più sufficiente per spiegare le dimensioni del fenomeno degli ultimi decenni e un'influenza ambientale è sempre più accreditata [5] [7]. Per controllare la Miopia è necessario rallentare il tasso di accrescimento assiale e comprenderne i meccanismi attivatori ed è fondamentale oggi più di qualche decennio fa.

Il bulbo oculare cresce naturalmente con l'età come tutti gli organi del corpo, soprattutto nel periodo post natale in cui sembra che il tasso di accrescimento sia il più rapido di tutta la vita [8] [9]. L'eterogenea distribuzione dei poteri refrattivi della cornea e della profondità della camera anteriore nei neonati, conferma un'origine genetica delle dimensioni oculari. Non a caso avere uno o entrambi i genitori miopi rappresenta un fattore di rischio per il difetto miopico [7] [8]. Eppure secondo recenti studi effettuati sugli animali e trasportati sugli umani, l'input visivo stimola il guscio sclerale a modificare la propria conformazione genetica portandolo a crescere o a rallentare l'allungamento per portare il piano dei fotorecettori a combaciare con quello dell'immagine. Tale processo viene chiamato "Meccanismo di Emmetropizzazione" che, poiché attivato dall'informazione visiva, rappresenta l'influenza che l'ambiente esercita sulla genetica [8]. Pertanto un defocus ipermetropico viene compensato da un allungamento dell'asse, mentre un defocus miopico da un suo rallentamento [Figura 3].

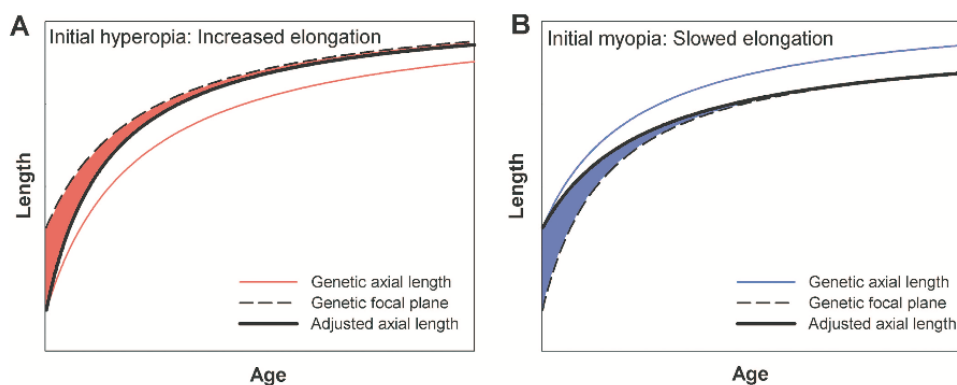


Figura 3. Meccanismo di Emmetropizzazione in età infantile: in figura sono mostrati i movimenti del piano retinico (linea continua) alla ricerca di una emmetropizzazione in base alla lunghezza assiale geneticamente determinata (linea continua rossa e blu) e al piano focale determinato dalla potere genetico del diotro (linea tratteggiata sul logaritmo dell'età (asse X)). In figura A l'emmetropizzazione parte da una condizione ipermetropica e sviluppa un allungamento dell'asse (linea continua) verso il piano focale (tratteggio); in figura B l'emmetropizzazione parte da Miopia e porta a un rallentamento dell'allungamento assiale (linea continua) armonizzandosi con il piano focale (tratteggio). Tratto da "Perspective: How Might Emmetropization and Genetica Factors Produce Myopia in Normal Eyes?" a cura di John T. Siegart by (Optom Vis Sci 2011;88:E365-E372 America Academy of Optometry)

A sostegno della plasticità della sclera nel regolare il posizionamento del piano retinico sulla base dell'informazione visiva, un gruppo di ricercatori ha dimostrato che anche solo una deprivazione visiva locale causa una modifica nella corrispondente regione della lunghezza assiale del bulbo per eliminare il disturbo visivo [7]. In aggiunta, sembra che la periferia abbia un influsso ancora maggiore della zona maculare nella percezione visiva e nella stimolazione alla crescita assiale [7]. Comunque contrariamente a quanto creduto finora, l'occhio umano presenta una plasticità perenne [8], solo più lenta nella fase giovanile-adulta e sempre regolata dal rapporto genetica-ambiente. Dal momento che numerosi studi concordano nel considerare come causa principale della Miopia l'eccessivo allungamento assiale del bulbo [10], è spontaneo pensare che

ad un certo punto della vita adulta il Meccanismo di Emmetropizzazione non sia più in grado di usare la Miopia come input al rallentamento della crescita [7], altrimenti non si spiegherebbero le alte miopie in età giovanile-adulta [Figura 4]. Non a caso si nota che tanto più la Miopia si manifesta in tenera età, tanto maggiore è la probabilità che raggiunga gradi elevati in età più matura [4] [7]. Pertanto decadono le molte credenze sull'efficacia della sotto-correzione della Miopia sostituite dalla prescrizione monitorata di lenti negative correttive.

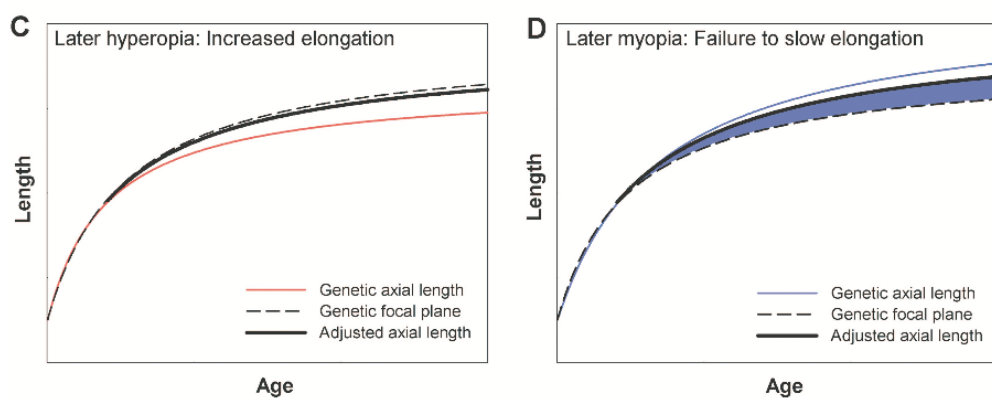


Figura 4. Meccanismo di Emmetropizzazione nella fase adulta in caso di Ipermetropia (C) e Miopia (D) sul logaritmo dell'età (asse X). Si noti come nel caso di Ipermetropia continui l'allungamento assiale (linea continua) verso il piano focale (linea tratteggiata); nel caso di Miopia (D) si verifica comunque un allungamento assiale (linea continua) nonostante il piano focale (linea tratteggiata) sia anteriore. Si ha quindi una progressione miopica anche nella fase adulta per l'incapacità di utilizzare la Miopia come input al rallentamento. Tratto da "Perspective: How Might Emmetropization and Genetic Factors Produce Myopia in Normal Eyes?" a cura di John T. Siegart; by (Optom Vis Sci 2011;88:E365-E372 America Academy of Optometry)

Sulla base dell'eterogeneità del fenomeno si ritiene opportuno procedere con una classificazione dell'errore miopico con il fine di fare chiarezza sulle cause e il decorso. La Miopia si distingue sulla base dell'età di manifestazione in Miopia patologica, dell'età scolastica o giovanile e dell'età

adulta. La forma patologica o anche detta congenita fa riferimento a uno stato presente alla nascita o che si manifesta entro i sei anni, che spesso non progredisce ma è associato a cambiamenti retinici [7]. La Miopia scolastica o giovanile (“early onset”) incorre tra gli 8 e i 20 anni e rappresenta la fase più sensibile all’influenza dell’ambiente sulla genetica individuale. La Miopia dell’età adulta tra i 20 e i 40 anni ha caratteri differenti: parte dai cambiamenti dell’età adolescenziale e si trova ad affrontare un rinnovato stile di vita improntato sulle attività lavorative. Secondo un’accezione più accademica, in relazione al grado si distinguono tre forme [1] [2]:

- bassa Miopia o fisiologica ($<3,00D$),
- media Miopia o intermedia ($3,00-6,00D$),
- alta Miopia ($>6,00D$), con l’accezione di “patologica” qualora a un errore refrattivo elevato si associassero alterazioni retiniche, o patologie secondarie, legate allo stress da allungamento bulbare.

Per quanto riguarda la tipologia clinica si distinguono classi di:

- Miopia semplice;
- Miopia notturna: sopraggiunge in condizioni di scarsa luminosità per cui l’occhio risponde con una stimolazione dell’accomodazione inadeguata a medie distanze invece dell’infinito ottico, risultando quindi in errore miopico; talvolta anche definita “da campo vuoto”;
- Pseudo-Miopia: forma legata all’accomodazione tipica nei soggetti giovani, mostra una refrazione apparentemente

miopica in quanto dovuta a un momentaneo spasmo del muscolo ciliare che rende una inadeguata risposta accomodativa nella visione distale;

- Miopia degenerativa: condizione di alta miopia a cui si associano alterazioni corio-retiniche;
- Miopia indotta: errore refrattivo indotto dall'assunzione di farmaci, cataratta nucleare incipiente, talvolta reversibile e temporanea.

La Miopia si mostra come un fenomeno multifattoriale che affligge le società moderne. Le differenze con le stime di incidenza e prevalenza dei decenni passati spingono a cercare di comprendere cosa abbia fatto perdere il controllo della crescita del bulbo oculare o abbia al contrario attivato un qualche meccanismo miopico evolutivo.

Capitolo 2: “Epidemiologia”

La Miopia è uno dei principali disturbi visivi che affligge le società moderne. Secondo alcune recenti statistiche, si stima che l'attuale prevalenza dell'errore miopico caratterizzi un terzo della popolazione mondiale (circa 2.5 miliardi di persone [6]), dei quali 163 milioni con alta Miopia [11]. I casi sono raddoppiati negli ultimi trent'anni [12]. Gli studiosi sottolineano che la situazione mostrata è solo temporanea poiché prevedono un incremento dei casi fino a comprendere il 49.8% della popolazione mondiale del 2050, circa 4,758 miliardi [11] di soggetti, tanto da imporsi come la futura causa principale di cecità permanente [11], oggi al sesto posto [7]. Il quadro delineato è alquanto preoccupante: oltre a rappresentare una perdita irreversibile di capacità visiva, la progressione verso valori sempre più alti ($>-5,00D$) aumenta il rischio di patologie oculari come Glaucoma, distacchi retinici, Cataratta, Degenerazioni Maculari legate alla Miopia [7] [11] e Stafilomi [13] che riguarderanno il 10% dei soggetti [11]. In un panorama epidemico [4] [6] come questo in cui il calo del PIL mondiale per invalidità visiva causato da Miopia [11] ammonta a 202 miliardi di dollari l'anno, la necessità di un intervento per fermare o quanto meno rallentare la progressione è sensibilmente necessario.

1. Distribuzione etnico-geografica

La distribuzione geografica degli errori refrattivi non è omogenea. Le stime di prevalenza variano molto tra i paesi tanto che si ipotizza una predisposizione genetica etnica coadiuvata dall'influenza ambientale e dello stile di vita [5] [11]. Non a caso la Miopia è riscontrata prevalente nelle aree urbanizzate rispetto a quelle rurali [7] [14] e sembra essere molto comune tra i soggetti con IQ e livello di scolarizzazione più alti [15] che tendono a spendere meno tempo in attività all'aperto [6]. Entro la fine di questa decade, circa un terzo della popolazione mondiale, 2.5 miliardi di persone, sarà affetta da Miopia [6] secondo le previsioni degli studiosi.

Il panorama mondiale risulta diviso in tre grandi aree di prevalenza: da una parte si collocano i paesi del Sud-Est Asiatico e dell'America Settentrionale, i paesi "high income", ricchi, che mostrano le percentuali più preoccupanti. Se si pensa che sessant'anni fa il 10-20% delle persone asiatiche era miope, oggi si stima che il 90% dei giovani adulti orientali porti gli occhiali [6], con picchi al 75% in Cina [4], 40% in Giappone, 50% in Taiwan, 70% a Singapore [16] e uno spaventoso 96,5 % dei giovani diciannovenni in Seul, Corea del Sud [6]. I casi di alta Miopia sono in aumento specialmente tra i soggetti più giovani, circa un 20%-24% in Asia Orientale [9] [14]: lo slittamento della prevalenza verso le età più tenere fa pensare a un futuro sviluppo di Miopie ancora più gravi in età giovanile. La Degenerazione Maculare Miopica (MMD) rappresenta una

delle cause più conclamate di perdita totale della vista, soprattutto in Giappone [4] [9], seguito dal Glaucoma e altre patologie da stiramento del tessuto retinico. Il modello genetico da solo non può spiegare l'incredibile aumento dell'incidenza tra i giovani asiatici per i tempi di cui necessita la genetica per attivare un meccanismo di selezione naturale [11]. Si ritiene pertanto che una delle cause principali sia la riduzione delle attività all'aperto [6] come risultato di un sistema educativo molto rigido sin dall'età più tenere.

Stati Uniti, Europa e Australia rappresentano il secondo blocco di prevalenza che in generale mostrano percentuali intermedie di casi, circa 25-40% della popolazione, anche se in crescita soprattutto tra i soggetti più giovani [17]. Negli ultimi trent'anni la Miopia negli Stati Uniti è raddoppiata passando da un quasi 25% degli anni Settanta a un attuale 40% della popolazione [18] [19], lo stesso per l'Australia che si è portata a circa il 31% ma in soli dieci anni [20]. Come comprova della relazione tra Miopia e istruzione, l'America mostra che l'aumento della prevalenza dei casi di Miopia è maggiore nella popolazione di colore. Con buone probabilità l'educazione negli anni Settanta era accessibile solo a una ridotta fetta di individui a pelle scura e pertanto l'annullamento delle differenze razziali ha portato anche loro ad esperire il lavoro a ridotta distanza e la diminuzione delle attività all'aperto facendo risultare un aumento dei casi di Miopia mai visto prima [19] e più consistente della popolazione bianca [Figura 5].

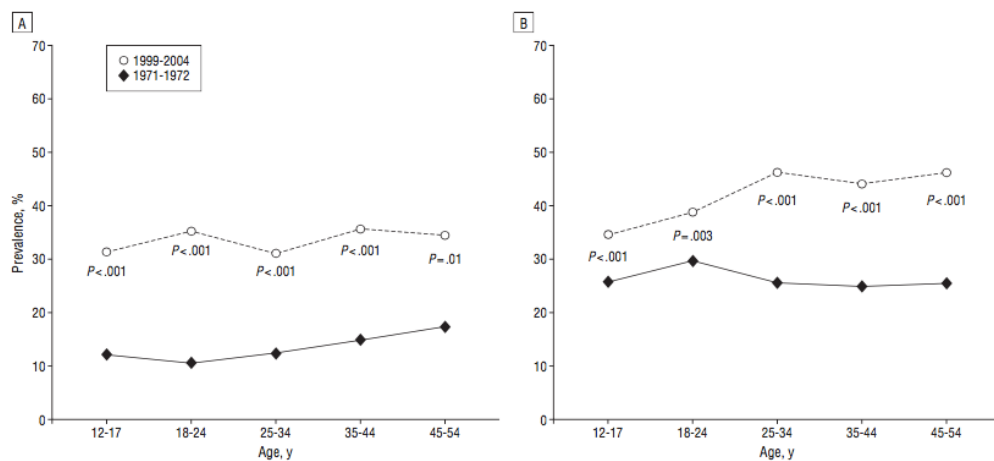


Figura 5. Prevalenza miopica negli USA nel 1971-1972 e 1999-2004. A confronto la popolazione nera (A) con quella bianca (B). Tratto da “Increased Prevalence of Myopia in the United States Between 1971-1972 and 1999-2004” a cura di Susan Vitale (Arch Ophthalmol. 2009;127(12):1623-1639)

Anche in Europa emerge una correlazione positiva tra Miopia e livello di educazione: tralasciando le differenze per genere che risultano inconsistenti, nella fascia di età tra 35 – 84 anni si nota che le percentuali di soggetti miopi di età più giovanile sono doppie rispetto alle corrispondenti in età più avanzata, probabilmente perché la qualità del percorso educativo è migliorata ad ogni livello [17] [Figura 6].

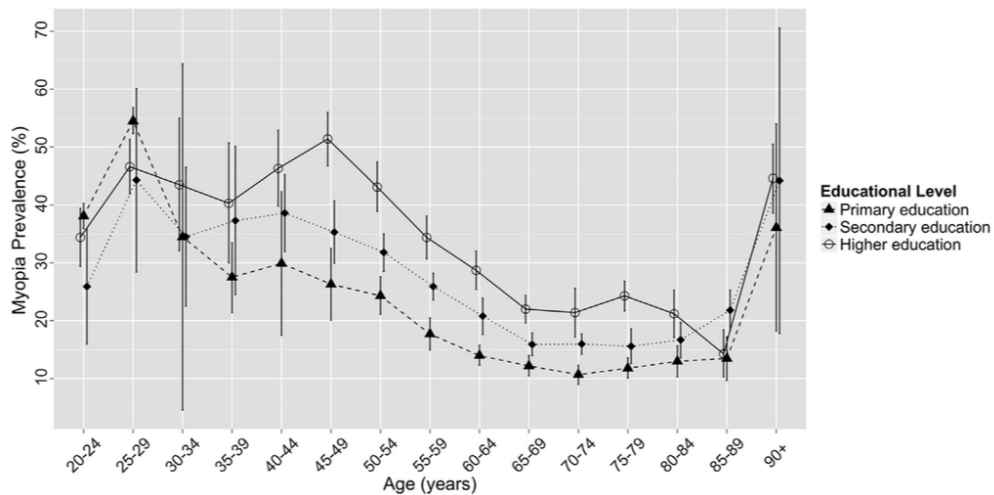


Figura 6. Prevalenza della Miopia in Europa distribuita nelle varie fasce d'età con andamento in base al livello di istruzione conseguito: elementare (triangoli), media (rombi) e superiore-universitaria (pallini vuoti). Tratto da "Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education" a cura di Katie M. Williams (Ophthalmology 2015;122:1489-1497 America Academy of Ophthalmology)

Di fatto, dopo la Seconda Guerra Mondiale il sistema scolastico ha accolto molti più soggetti degli anni precedenti e da un 4% di scolarizzati del 1900 si è arrivati a un 33% negli anni Sessanta e al 61% negli anni Ottanta [17] [Figura 7].

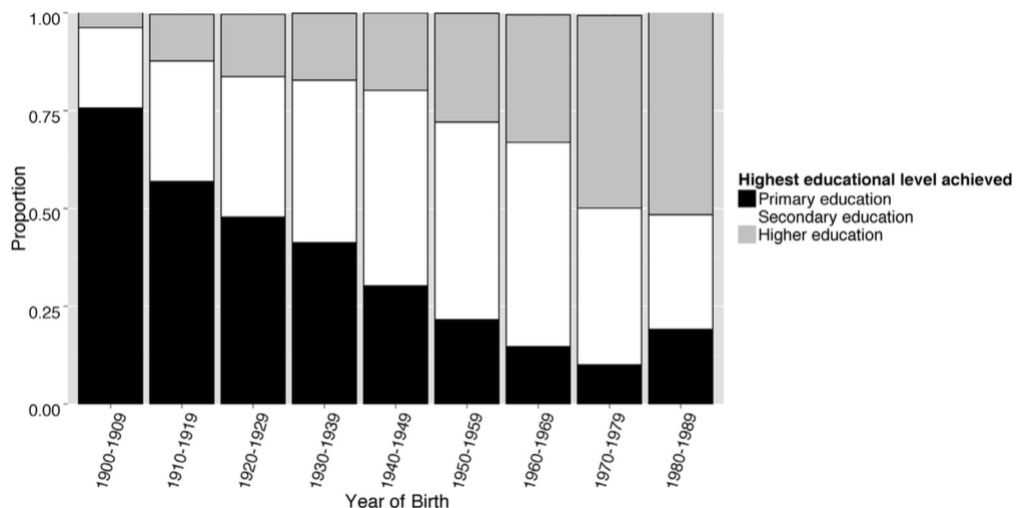


Figura 7. Distribuzione dell'istruzione elementare (nero), media (bianco) e superiore-universitaria (grigio) per anno di nascita. Tratto da "Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education" a cura di Katie M. Williams (Ophthalmology 2015;122:1489-1497 America Academy of Ophthalmology)

Chiaramente il livello di istruzione non rappresenta una causa sé stante per la Miopia, ma porta con sé l'incremento dell'attività prossimale, la riduzione delle attività all'aperto, i meccanismi legati all'intelligenza e alla memoria [15].

L'Africa rappresenta l'ultimo gruppo della suddivisione arbitraria che si è operata. Alla fine di questa decade si stima che la percentuale media di prevalenza miopica del continente raggiungerà il 10% della popolazione, con il picco più alto del 30,5% nelle regioni settentrionali e del medio-oriente [11]. I dati sono relativamente affidabili per la ridotta quantità di studi condotti sulla popolazione africana, in quanto oggetto di altre problematiche ben più gravi della Miopia. Non a caso molti soggetti, circa 500 milioni, non sanno nemmeno di essere miopi e pertanto sfuggono alle indagini statistiche [21]. La mancanza di strategie correttive dell'errore miopico aumenta il rischio di sviluppo di patologie da stiramento retinico fino alla cecità permanente e penalizza fortemente l'istruzione [21] lasciando che l'ignoranza alimenti il circolo vizioso del sottosviluppo. Nelle zone in cui il tenore di vita è più elevato i soggetti sono più miopi e l'incidenza è in aumento [Figura 8].

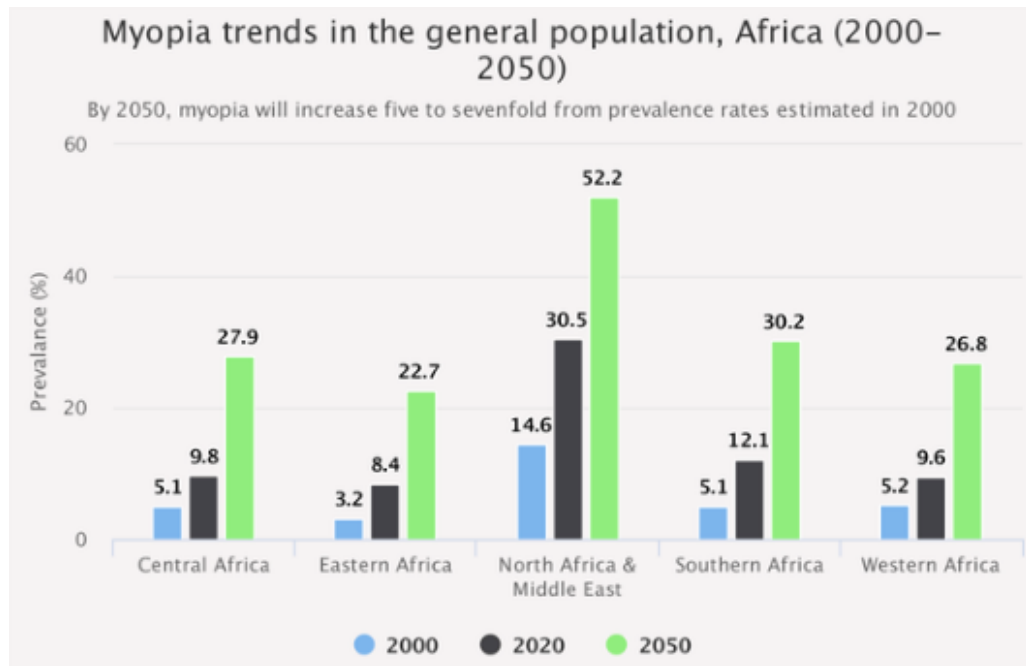


Figura 8. Previsione dell'andamento della prevalenza della Miopia nelle varie regioni africane dal 2000 al 2050. Tratto da <http://www.africapedia.com/2016/11/23/myopia-africa-trends/>

L'aumento dell'incidenza della Miopia nelle diverse regioni ha stimolato investimenti nella ricerca dei fattori causanti l'allungamento assiale del bulbo oculare: piuttosto di una predisposizione genetica nelle varie etnie, ancora poco documentata, si considera più veritiera l'influenza che gioca lo stile di vita [14], riflessa nella distribuzione geografica. Un recente studio stima che nel 2050 circa uno su due individui sarà miope e circa uno su dieci sarà affetto da alta Miopia [11].

2. Distribuzione in base all'età

Risulta difficile e quasi impossibile definire un'età di inizio dello sviluppo della Miopia e non ci sono attualmente studi che riescono a definire qualcosa di universalmente certo a riguardo. Piuttosto si preferisce considerare l'età di manifestazione di un

errore miopico come elemento predittivo della progressione [9] [22]: infatti molti studi concordano con l'idea che una Miopia infantile abbia più possibilità di progressione verso valori sempre maggiori sia refrattivi [7] [9] [17] [23] che di lunghezza assiale [22], aumentando il rischio di sviluppo di patologie retiniche in età adulta [11]. In generale si nota un andamento "U-Shaped" tra età, età di nascita e livello di errore miopico: gli intervalli sono traslati nelle diverse aree geografiche e le differenze tra etnie non sembrano influenti [24]. Le interpretazioni più accreditate della forma "a U" dei grafici sostengono che i punti di minimo e di massimo si collochino sulle fasce di età che risultano più distanti a livello educativo: se si considera l'andamento della prevalenza miopica negli adulti asiatici [Figura 9] gli intervalli a destra raggrupparebbero i figli del nuovo sistema educativo, più rigido e precoce, mentre quelli delle fasce intermedie sarebbero i reduci del vecchio. L'incremento che si nota generalmente verso i 70-80 anni è dovuto alla miopizzazione secondaria a cataratta nucleare [16]. Si può notare un andamento simile anche in Figura 5 in cui si analizza la popolazione Europea [16].

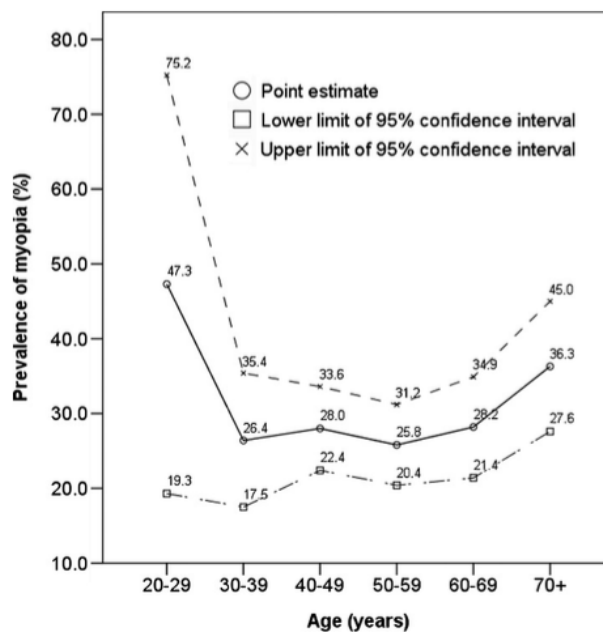


Figura 9. Distribuzione dell'errore miopico in base all'età negli adulti asiatici. Tratto da "The Age-Specific Prevalence of Myopia in Asia: A Meta-analysis" a cura di Chen-Wei Pan (Optom Vis Sci 2015;92:258-266 American Academy of Optometry)

La progressione annua è registrata maggiore verso i 6-7 anni e tende a stabilizzarsi con la pubertà [9]: gli Africani e gli Asiatici mostrano rispettivamente i tassi più bassi e più alti, mentre i popoli occidentali restano su dati medi. L'età e l'etnia sembrano essere correlati ma in realtà riflettono le modifiche indotte dall'influenza ambientale ed educativa.

3. Distribuzione in base al sesso

In linea generale uomini e donne non mostrano differenze significative tali da confermare una predisposizione maggiore alla Miopia di un sesso rispetto all'altro [11] [22]. Ad ogni modo esistono pareri contrastanti: uno studio ad esempio ha concluso che le donne bianche e dell'Est Asiatico sono più miopi degli uomini all'età di nove anni e che la differenza raddoppia in età adolescenziale [14]; ma senza una effettiva

giustificazione genetica certa, le differenze nascerebbero semplicemente per una maggiore dedizione allo studio e alle attività lavorative intellettuali [14].

Capitolo 3: “Eziologia”

Il meccanismo di sviluppo della Miopia resta ancora un'incognita [15]. Il solo modello genetico risulta insufficiente per spiegare il rapido aumento dell'incidenza nelle popolazioni moderne, viste le tempistiche dei meccanismi evolutivi. Tuttavia, l'ipotesi di un'origine eziologica multifattoriale si sta associando al noto modello genetico [24]: l'idea che lo sviluppo e la progressione della Miopia possano dipendere anche da variabili come l'età, e altre iatrogene sensibilmente cambiate in questo breve periodo di tempo come il livello di istruzione, l'occupazione, la nutrizione, l'attività all'aperto, l'etnia, la regione geografica e lo stato socioeconomico, fa ben sperare in un futuro maggior monitoraggio. Lo scopo delle ricerche oggi è quello di indagare questi fattori portandone alla luce i meccanismi evolutivi al fine di sviluppare metodiche e, magari, vaccini preventivi [13] allo stress da allungamento assiale.

1. Genetica

Nei tempi in cui l'agricoltura doveva ancora essere scoperta, i nostri progenitori vivevano di ciò che riuscivano a cacciare. La Miopia in quelle situazioni rappresentava un fattore invalidante e con molte probabilità è stato scelto come elemento da selezionare naturalmente ed estinguere nel tempo. Questa ipotesi mette in crisi l'antico modello genetico e rafforza le basi di un'origine iatrogena. A tal proposito è giustificata la differenza tra le popolazioni civilizzate urbane e quelle che emulano le

condizioni rurali di quei tempi [7] : queste ultime, vivendo in ambienti lontani dagli influssi della modernità, mostrano le percentuali più basse di Miopia [3]. Ma nonostante ciò recenti pubblicazioni riferiscono la scoperta di circa 20 loci cromosomali e più di 100 geni [6] [9], o “SNP varianti polimorfiche”, che codificano per le strutture dell’occhio, specialmente la retina [25], e che pertanto una loro mutazione possa alterarne la struttura. Il modello di sviluppo della Miopia prevede che l’allungamento assiale sia frutto di una cascata di segnali a partire dalla stimolazione delle cellule della Retina Sensibile: raggiunta la Coroide, attraverso la barriera dell’Epitelio Pigmentato, esso si spinge fino alla Sclera per modularne la Matrice Extracellulare (ECM) nella sua fisiologia. Lo stimolo luminoso è il principale input che promuove la crescita e lo sviluppo dell’occhio umano nel neonato al fine di rendere la visione nitida, secondo il “Meccanismo di Emmetropizzazione” [8]. La neurotrasmissione retinica si trova ad essere modulata da geni come: GJD2 e RASGRF1 rispettivamente codificanti per le Gap-Junction e la famiglia delle GTP-proteasi dei fotorecettori retinici; GRIA4 per la trasmissione GABA-ergica nella ricezione degli impulsi luminosi e A2BP1 per la regolazione tramite RNA dell’eccitabilità di membrana. Questi sono solo alcuni esempi dei geni trovati variati nelle popolazioni miopi esaminate e anche se non è ancora ben noto il corrispondente meccanismo biochimico [26] [15], dimostrano che le variabili oggi supposte fattori di rischio

per la Miopia, come può essere la luce solare, hanno un substrato reale nell'occhio a loro sensibile. È necessario menzionare anche una recente scoperta sul Retinolo: esso è immagazzinato a livello della Coroide sotto-forma di Acido Retinoico e sembra essere implicato nella crescita dell'occhio. L'RDH5 è un nuovo gene coinvolto nel riciclo dell'11-cis-retinale del ciclo visivo pertanto mutazioni del gene stesso possono essere causa di Miopia Notturna congenita associata a Miopia congenita perché l'Acido Retinoico contribuisce anche al rimodellamento della Matrice Extracellulare (ECM) della Sclera regolando la differenziazione cellulare durante lo sviluppo della Retina. LAMA2 codifica per una proteina trimerica chiamata Laminina che è essenziale per la migrazione e la stabilizzazione cellulare della membrana basale della matrice sclerale, mentre BMP2 e BMP3 appartengono alla famiglia dei fattori di crescita della classe β per regolare la crescita delle cellule mesenchimali ossee e anche della Sclera. Quindi è chiaro che la Matrice della Sclera (ECM) giochi un ruolo da protagonista nell'evoluzione della Miopia. Ad ogni modo le entità geniche hanno connessioni reciproche infrequenti e lavorano come molecole separate [25] [27]. Tale fatto lascia spazio all'idea che l'origine della Miopia sia eterogenea [8] [15] [25] e che l'ambiente nella sua moltitudine di fattori abbia ampie possibilità per stimolare l'occhio alla crescita.

Tradizionalmente invece si ritiene che l'ereditarietà sia un importante fattore di rischio [26]. La presenza di uno o due

genitori miopi sembra la garanzia di la futura Miopia nel bambino, nota come “Miopia parentale”. Infatti se si confrontano bambini con genitori entrambi emmetropi rispetto a quelli con uno o due genitori miopi, la probabilità di sviluppo di Miopia è doppia e tripla rispettivamente [24]. Alcuni studi condotti su gemelli omozigoti ed eterozigoti confermano che non è solo l'equivalente sferico refrattivo ad essere ereditabile, ma, con buon coefficiente di correlazione, anche la profondità della camera anteriore, l'astigmatismo corneale e soprattutto la lunghezza assiale [28]. Il fatto che alcuni giovani ereditino una maggiore lunghezza assiale e un accelerato tasso di crescita della stessa [24] potrebbe far pensare alla Miopia parentale come una garanzia della progressione miopica piuttosto di una Miopia ereditaria stabile. Di fatto come mostrano le statistiche degli ultimi anni, gli adolescenti di oggi esibiscono Miopie ben più elevate di quelle dei genitori perché più predisposti e vulnerabili anche alle influenze ambientali.

2. Attività all'aperto

L'ambiente ricopre un ruolo molto importante nello sviluppo e nella progressione della Miopia. Dalle recenti analisi sulle possibili influenze, emerge che l'esposizione alla luce solare potrebbe essere un importante fattore protettivo e preventivo dell'allungamento assiale del bulbo oculare. Se fino a qualche decennio fa si riteneva che la Miopia fosse esclusivamente la condizione refrattiva di coloro che trascorrevano la maggior parte delle ore in attività a distanza ravvicinata, come la lettura

e lo studio, oggi si considera piuttosto che queste persone dedichino meno tempo ad attività all'aperto [6] [23]. Recenti studi si sono concentrati sugli effetti delle diverse radiazioni luminose nell'occhio umano scoprendo che in questi ultimi decenni in cui è dilagata la Miopia, è venuto a mancare un apporto consistente di luce nella frequenza spettrale del viola rispetto a tutte le altre, disponibili anche nelle lampade a LED di cui la società è ben fornita [29]. Le ricerche condotte in vivo su animali, in vitro e trasportate sugli umani hanno mostrato un significativo effetto protettivo della luce viola rispetto alla luce blu per l'occhio umano tradotto in un potenziale rallentamento del tasso di progressione della Miopia [29]. Il meccanismo biologico implicato non è ancora ben chiaro ma sembra essere associato in primo luogo alla regolazione del gene EGR1 [29] e in secondo luogo al cambiamento nel metabolismo della Dopamina [15], discusso nel prossimo punto. L'idea che la genetica della Retina operi indipendentemente [25] [27] è confermata anche in questo frangente: di tutti i geni individuati, solo EGR1 risulta coinvolto. L'allungamento assiale appare correlato alla quantità di luce viola trasmessa dai dispositivi e all'età dei soggetti portatori, perché come ben si sa il tasso di progressione è più veloce nei soggetti più giovani [7] [9] [17] [23]. In uno studio condotto su bambini giapponesi è emerso che l'utilizzo annuale di due tipologie di lenti a contatto a diversa percentuale di trasmissione di luce viola ha portato ad un allungamento assiale medio di 0.19 mm per la categoria di filtro

parziale e di 0.14 mm per filtro assente. Mentre confrontando i valori medi di variazione tra i portatori di occhiali con filtro UV totale e di lenti a contatto senza filtro, i valori sono rispettivamente 0.25 mm e 0.17 mm. L'esposizione alla luce solare è senza dubbio un fattore protettivo. La quantità di luce viola che raggiunge la Retina è direttamente proporzionale all'attivazione della trascrizione del gene EGR1 che opera come fattore protettivo dalla Miopia, trovato addirittura soppresso in quei campioni che sono stati sottoposti alla deprivazione visiva per scopi sperimentali [29]. E' stato stimato che per ogni unità logaritmica di aumento nell'esposizione alla luce solare, il tasso di allungamento assiale subisce un rallentamento di circa 0.12 mm/anno [23]. Tali effetti sono stati seriamente messi alla prova in quelle località dell'Est Asiatico con la speranza di rallentare l'aumento delle percentuali di prevalenza: in Cina 900 bambini di 6-7 anni sono stati sottoposti a 40 minuti aggiuntivi di pausa pranzo all'aperto per tre anni, mentre in Taiwan per 80 minuti con il divieto di stare all'interno. Nel primo caso il 30% ha sviluppato Miopia all'età di nove anni rispetto al 40% del controllo, ma nel secondo caso solo per l'8% dei bambini è emerso il difetto refrattivo confrontato con il 18% del controllo. I buoni risultati fanno ben sperare per la salute di quei paesi tanto che si auspica alla costruzione di scuole completamente di vetro per lasciare filtrare la luce solare durante l'insegnamento [6]. Nella realtà non sono necessarie opere colossali ma un quantitativo minimo efficace di lux al giorno: secondo alcuni

affinché sia utile allo scopo, è necessario un illuminamento di almeno 3000 lux [23], secondo altri sotto i 10 000 lux non si hanno effetti per i bambini [6] soprattutto se il tempo di esposizione non è di almeno tre ore. Ma il rovescio della medaglia non è di poco conto. A parte il fatto che alcune zone del mondo non possiedono ore sufficienti di luce al giorno, si dibatte anche sul potenziale effetto dannoso delle radiazioni per il rischio di Melanomi, Pterigio e Cataratta [23] [29] pertanto una giusta via di mezzo è auspicabile. Negli anni la nostra società ha sviluppato una politica di protezione promuovendo l'applicazione di trattamenti anti-UV su filtri solari, lenti oftalmiche, lenti a contatto e altri dispositivi soggetti alla trasmissione di luce [Figura 10].

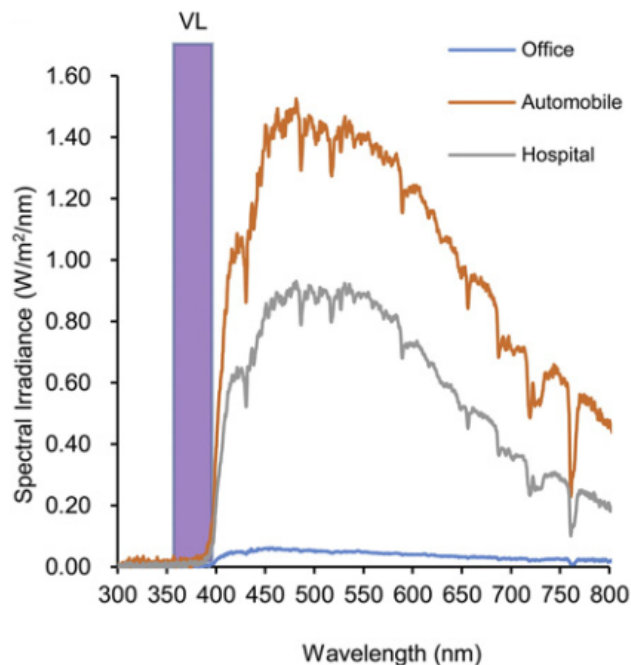


Figura 10. Spettro di trasmissione della luce solare attraverso schermi con filtro UV di un ufficio, del parabrezza di un'automobile e di un ospedale. Come si può notare la luce viola è quasi interamente esclusa. Tratto da "Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression" a cura di Hidemasa Torii; (Research Paper available up to www.ebiomedicine.com)

Secondo la definizione divulgata nel 2006 dalla CIE, Commission Internationale de l'Eclairage, lo spettro del visibile si spinge fino a 360 nm con la luce viola sovrapponendosi in parte con le radiazioni UVA, rispetto all'intervallo visibile classico 400-700 nm. Pertanto il range tra 360-400 nm pur trattandosi di luce viola è anche nota come radiazione UV ed è quindi attualmente esclusa dalla maggior parte dei dispositivi presenti sul mercato e negli ambienti di vita comune.

3. “Defocus” e considerazioni su condizioni correttive

La crescita dell'occhio umano è regolata dalla visione a partire dalla prima esperienza visiva del neonato [8]. Alla nascita il sistema visivo è solitamente affetto da un errore refrattivo, in genere ipermetropico, e la corrispondente immagine sfuocata funge da stimolo per il Meccanismo di Emmetropizzazione al fine di guidare la crescita assiale del bulbo fino a far coincidere il piano focale dell'immagine con quello dei fotorecettori retinici. Il fatto che l'immagine visiva influenzi a tal punto il sistema porta avanti l'idea che alcune condizioni visive possano essere favorevoli o meno allo sviluppo e alla manifestazione della Miopia.

Con l'aumento esponenziale dell'incidenza miopica si sono fatte avanti numerose filosofie correttive e comportamentali supposte efficaci nel controllo della progressione. Come il mito del foro stenopeico, altro non è che un semplice strumento per un esame di conferma, alcuni metodi basati sulle più disparate

filosofie buddhiste e trascendentali hanno proposto il rifiuto della correzione della Miopia portando numerosi soggetti a lasciare da parte gli occhiali correttivi definendoli “una sedia a rotelle per la visione”. Queste filosofie non hanno alcuna base scientifica. Alcuni studi al contrario hanno dimostrato che la sottocorrezione della Miopia nella visione da lontano aumenti la velocità di allungamento assiale con una media di $-1.00D$ di peggioramento refrattivo contro $-0.77D$ del gruppo di controllo con correzione in 24 mesi di studio [30]. Nella realtà questo argomento è molto dibattuto anche nel mondo scientifico in quanto i risultati sono molto variabili anche in situazioni simili, probabilmente per la difficoltà nella creazione di campioni omogenei e perché il meccanismo esatto non è ancora stato identificato.

Le ricerche si sono sempre concentrate sullo sviluppo ottico e refrattivo della regione foveale, zona della visione distinta a maggior concentrazione di fotorecettori, quindi supposta “predominante” e hanno trascurato la restante Retina periferica. Recenti evidenze hanno mostrato quanto in realtà la condizione refrattiva della retina extra-foveale sia determinante per lo sviluppo oculare e guidare l’emmetropizzazione [13]. Si ipotizza che la deprivazione visiva (form deprivation) [31] e il defocus ipermetropico (lens induced) [32] periferici siano le condizioni ottiche più favorevoli all’allungamento assiale e lo sviluppo della Miopia rispetto a una condizione miopica periferica. In uno studio condotto su un gruppo di scimmie

neonate (*Macaca mulatta*) viene dimostrato come una maggiore inibizione della stimolazione periferica con lenti opache forate a 4 mm per la visione centrale porti a un maggiore sviluppo di Miopia rispetto a una deprivazione inferiore con una lente forata a diaframma di 8 mm [Figura 11].

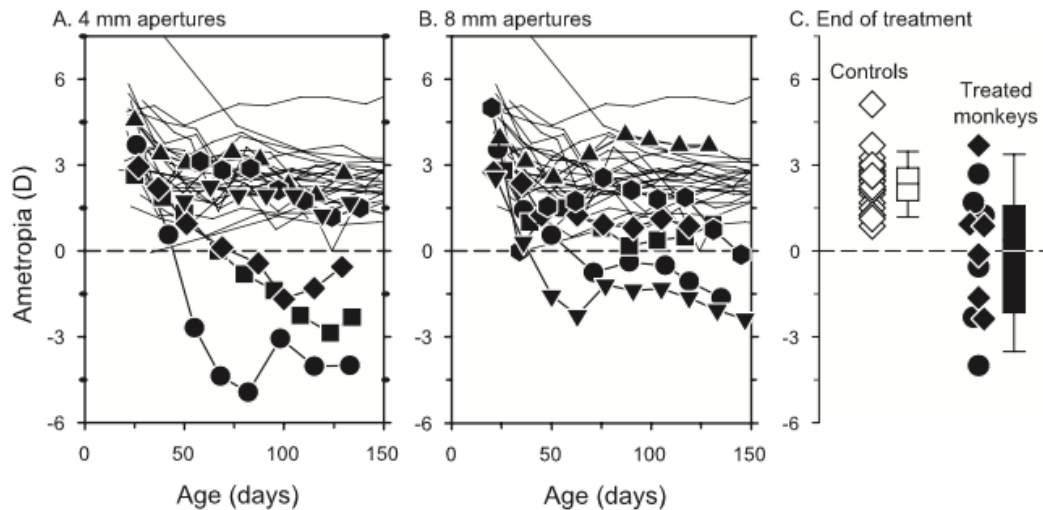


Figura 11. Variazioni refrattive in una popolazione di scimmie neonate (*Macaca mulatta*) dopo il trattamento con lenti opache a diaframma centrale di 4 mm (A) e di 8 mm (B). Si noti come a differenza dei controlli (linee continue), le scimmie esaminate (cubi e rombi) presentino uno slittamento verso la refrazione miopica. Tratto da “Peripheral Vision Can Influence Eye Growth and refractive Development in Infant Monkeys” a cura di Earl .L. Smith III et al (Investigative Ophthalmology Vision Science 2005;46:3965-3972)

Allo stesso modo in un altro studio è dimostrato che il defocus ipermetropico indotto da lenti negative (lens induced) di potere -5.00D e -3.00D porti a uno sviluppo miopico superiore all'aumentare del potere negativo della lente [33]. L'errore è sopraggiunto perché è stato alterato il Meccanismo di Emmetropizzazione in entrambi i casi ma con delle differenze: la deprivazione visiva (form deprivation, FDM) è una condizione “aperta” [32] che in assenza di una stimolazione visiva direttrice, porta a un allungamento assiale senza una precisa

destinazione; mentre l'induzione di un errore refrattivo (lens induced, LIM) è una condizione "chiusa" [32] che fa sviluppare il sistema al fine di eliminare lo stimolo accomodativo richiesto per la visione distinta e magari eguagliare il controlaterale escluso dal trattamento [33], come spesso accade negli studi. La sospensione del trattamento non esclude comunque un ripristino delle condizioni iniziali: il recupero della refrazione precedente conferma la dipendenza dei meccanismi retinici dalla visione [31] e fa ben sperare in possibili rimedi ad errori correttivi. Alcuni ritengono che il substrato implicato nell'origine dei cambiamenti sia la Dopamina [15] [34], presente a livello retinico con numerosi recettori come mediatrice della comunicazione nervosa delle cellule Amacrine. La sua concentrazione dipende dalla stimolazione luminosa che raggiunge la retina e se è presente in buoni quantitativi sembra agire come segnale di "stop" dell'allungamento assiale, nel defocus ma soprattutto nella deprivazione visiva [34]. Invece l'abbassamento dei livelli di Dopamina in seguito alla riduzione di illuminamento retinico sembra abbassare i livelli di espressione del gene EGR1 [32] che come già visto nel punto 2 di questo capitolo, aumenta il rischio di shift miopico. Questo fornisce una probabile riconferma sull'efficacia del trattamento della Miopia aumentando le ore di attività all'aperto [26] [29]. Inoltre nel corso degli esperimenti sono emerse attività maggiori per le classi D1 e D2 dei recettori dopaminergici e una nuova ipotesi sullo sviluppo della Miopia durante l'emmetropizzazione

prevede che sulla base della prevalenza di attivazione di D1 o di D2 si potrebbe prevedere l'andamento dello sviluppo refrattivo [Figura 12].

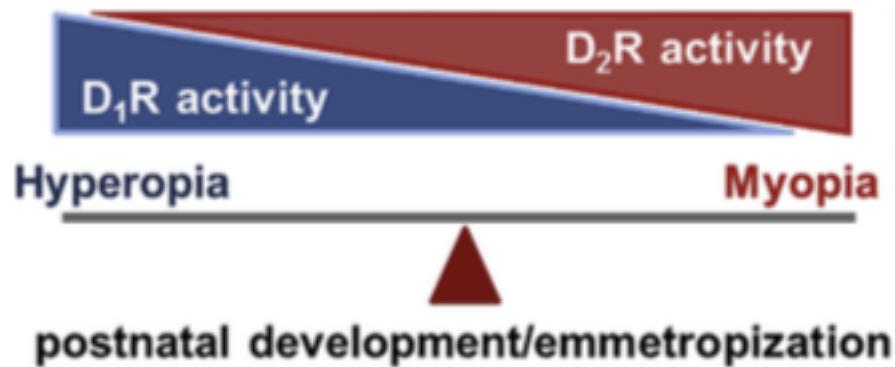


Figura12. Ipotesi sul controllo omeostatico del Meccanismo di Emmetropizzazione. L'attivazione di recettori dopaminergici D1 potrebbe significare un futuro sviluppo di Ipermetropia mentre una maggiore attivazione di recettori dopaminergici D2 di Miopia. Tratto da "Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges" a cura di Xiangtian Zhou (Progress in Retinal and Eye Research xxx (2017) 1-12; <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.06.003>)

Ovviamente tutte queste assunzioni restano per ora delle pure ipotesi, nuovi studi e nuove conferme sono strettamente necessari. In generale risulta accettata la dipendenza della deprivazione visiva dai valori Dopamina, mentre resta qualche dubbio sui vari tipi di defocus.

Si dice che l'occhio umano sia in grado di distinguere il defocus miopico da quello ipermetropico, ma allora la capacità di usare la Miopia periferica come stimolo al rallentamento appare in contraddizione con la sottocorrezione miopica che sembra portare ugualmente allo sviluppo della Miopia [30]. In realtà si pensa che un fattore determinante in quegli studi in cui è emersa questa discrepanza sia stata la forma [7] del bulbo oculare posteriore che probabilmente restava in condizione

ipermetropica tale da stimolare un allungamento, nonostante la lente correttiva foveale [31] [Figura13].

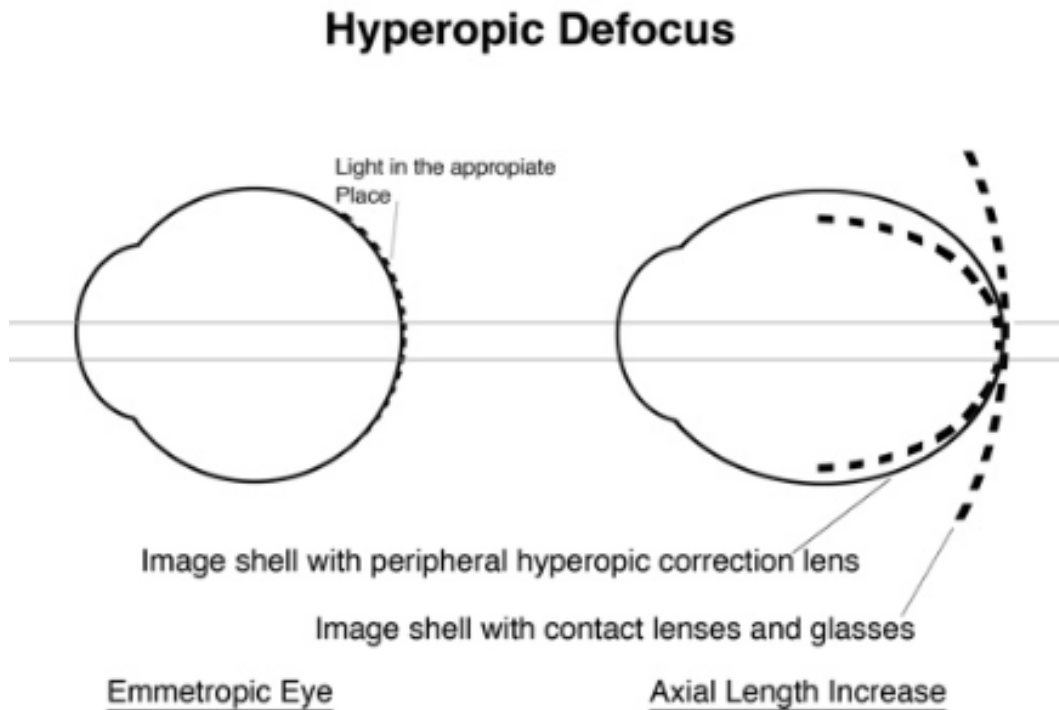


Figura 13. Stato di defocus della periferia con diverse correzioni nell'occhio emmetrope e nell'occhio miope. A sinistra si nota un occhio emmetrope con l'immagine in periferia perfettamente a fuoco; a destra si nota un occhio miope con forma prolata allungata con due correzioni accettabili in visione centrale ma non in periferia: una risulta in defocus miopico periferico e una seconda in defocus ipermetropico, propedeutico all'allungamento assiale. Tratto da "Current Status on the Development and Treatment of Myopia" a cura di Jeffrey Cooper M.S. et al (Optometry Clinical Research)

Alcuni ritengono addirittura che la tonicità del muscolo ciliare influenzi lo sviluppo del bulbo: come viene mostrato in Figura 14, un muscolo ciliare più grande (a destra) andrebbe ad alterare la crescita equatoriale del cristallino e quindi del suo potere risultando con una deficienza accomodativa che stimolerebbe a sua volta l'emmetropizzazione a far crescere l'asse oculare [26]. Non a caso gli occhi miopi sono detti più lunghi e prolatti rispetto a quelli ipermetropi più oblati [31].

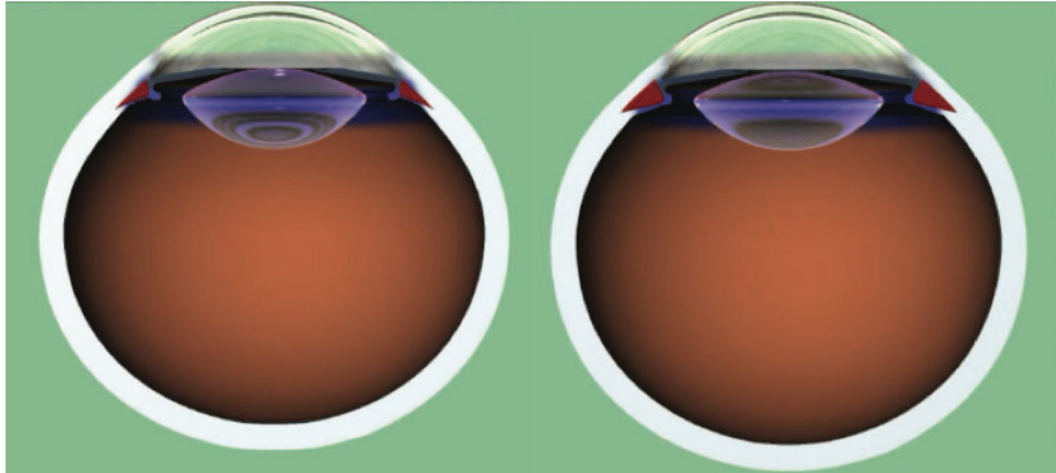


Figura 14. Ipotesi sullo sviluppo della forma oculare. A sinistra un occhio emmetrope; a destra un occhio miope si mostra con un bulbo oculare tipicamente prolato con asse antero-posteriore più lungo. Si ipotizza una differenza nella tonicità del muscolo ciliare che poiché più grande nel miope non permetta lo sviluppo del potere e dell'equatore del cristallino facendo risultare quindi una perdita di potere. Per sopprimere al deficit accomodativo, l'occhio cresce. Tratto da "Hereditary and Environmental Contributions to Emmetropization and Myopia" a cura di Donald O. Mutti (Optometry and Vision Science 2010;87:255-259)

Ci sono varie idee che cercano di spiegare perché i segnali della periferia risultano dominanti rispetto a quelli centrali: una prima sostiene che poiché il numero assoluto di fotorecettori periferici supera di gran lungo quello centrale, anche se non in densità, i segnali di crescita arrivino più forti rispetto a quelli della fovea; oppure è possibile che i centri regolatori della crescita siano presenti solo in periferia e anche solo una stimolazione locale porti ad un allungamento assiale in quella stessa zona, come è stato anche dimostrato [7] [31]. Analogamente ci si pone domande sull'effettivo funzionamento della Dopamina, se sia lei la prima a modulare l'attività dei recettori o se sia prima la sensazione visiva [34].

La determinazione della refrazione periferica e la sua valutazione insieme a quella centrale per determinare la lente finale correttiva del soggetto miope, potrebbe essere una valida possibile strategia per prevenire la progressione della Miopia.

4. Nutrizione

L'uomo dell'età della pietra viveva del bottino di caccia che riusciva a conquistare ogni giorno. L'avvento della sedentarizzazione ha segnato l'inizio di attività come l'agricoltura e l'allevamento tali per cui l'uomo ha arricchito la propria dieta con cereali, frutta e verdura a basso indice glicemico che prima erano assunti in modo sporadico. Il fatto che queste condizioni siano state mantenute per molto tempo fa pensare a un possibile adattamento evolutivo a questo tipo di dieta [35] su un organismo che già nei tempi precedenti aveva eliminato la predisposizione alla Miopia [3]. L'avvento della Rivoluzione Industriale ha segnato l'inizio di un cambiamento socio-economico determinante nella società. La conquista della ricchezza ha modificato la fisionomia delle famiglie allargando la scolarizzazione [17] e l'accesso ai prodotti del mercato a una fetta maggiore della popolazione. A cavallo tra il XVII e il XVIII i cibi ad alto contenuto di grassi insaturi e colesterolo, zuccheri raffinati, sciroppo di mais, fruttosio e cereali sono entrati a far parte della normale dieta di città e in poco tempo si sono stabiliti come gli alimenti principali. In Inghilterra ad esempio il consumo pro-capite annuo di saccarosio è cresciuto da 6.8 kg a 54.5 kg tra il 1815 e il 1970 [35] e negli USA circa il 36% del fabbisogno

energetico giornaliero è soddisfatto da questi “nuovi” carboidrati. Ma di fianco alla convenienza economica di questi prodotti che propongono calorie facili a buon mercato, il loro alto indice glicemico è anche significato l’aumento dell’incidenza di obesità, e patologie annesse come la resistenza insulinica, alterazioni croniche della glicemia e casi di Diabete di tipo II nella popolazione. Le alterazioni croniche della concentrazione di Insulina nel sangue causano degli scompensi nella produzione di alcuni fattori di crescita che oltre ad avere effetti sistemici sembrano implicati nella crescita assiale del bulbo oculare [36]. Un elevato consumo di zuccheri e amidi alza i livelli sanguigni di Insulina che a sua volta abbassa la secrezione epatica del fattore di crescita inibitorio IGFBP-1 e promuove l’IGF-1 che invece ne è un promotore e il quale a sua volta stimola la produzione dell’ormone della crescita GH. Lo stato della concentrazione di questo ormone viene tenuto inversamente proporzionale a quella di IGFBP-3, inibitore della crescita tissutale, che recentemente è stato definito anche ligando per i recettori nucleari α RXR dei Retinoidi. L’affinità con questi recettori promuove la loro modulazione della trascrizione genica per l’inibizione della crescita tissutale, soprattutto nei substrati di origine mesenchimale come quello della Sclera. Pertanto un ridotto livello di IGFBP-3 indotto da Iperinsulinemia, può portare a una crescita del connettivo per la riduzione dell’attività regolatrice dei recettori dei Retinoidi [35] [37][Figura 15].

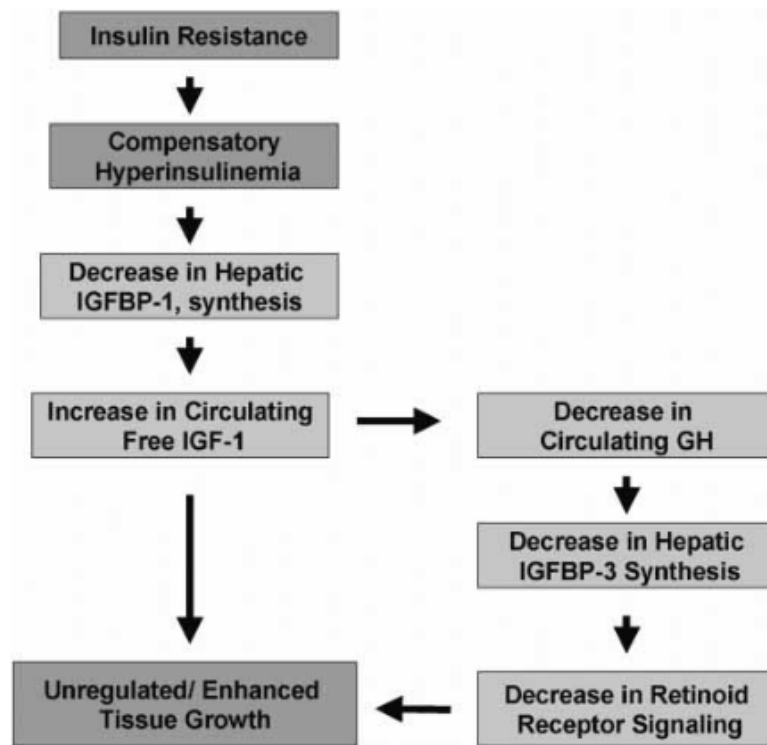


Figura 15. Ipotesi sull'influenza dell'iperinsulinemia nella crescita tissutale. Tratto da "An evolutionary analysis of the aetiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia" a cura di Cordain L. (Acta Ophthalmol. Scand. 2002; 80: 125–135)

I soggetti che presentano alti livelli di ormone GH e basso IGFBP-1 sono generalmente caratterizzati da una pubertà precoce e stature sopra la media. Lo dimostra uno studio che confronta due campioni di ragazze coetanee africane ed europee: le ragazze africane sono geneticamente dotate di bassi livelli di IGFBP-1 e ciò giustifica la loro evidente maggior statura media e la precocità nello sviluppo rispetto alle giovani europee [35]. Tuttavia ci si può aspettare che i soggetti miopi consumino molti carboidrati complessi, che siano soggetti più alti e che siano più predisposti al Diabete di tipo II. I risultati delle poche ricerche confermano in linea generale questa tendenza, soprattutto nelle popolazioni asiatiche dove la suscettibilità genetica per la

resistenza all'insulina è un probabile fattore di rischio per la Miopia. Anche se la statura può essere fuorviante, al contrario sostiene l'idea che la dieta non sia l'unico fattore determinante il rischio miopico, ma ci sia molto altro da tenere in considerazione.

L'esposizione della pelle alla luce solare è la fonte fondamentale di Vitamina D per il corpo umano. Sono stati verificati gli effetti benefici delle radiazioni luminose nella regolazione metabolismo della Dopamina [15] [34] e nella genetica del gene EGR1 [32], ma anche la concentrazione di Vitamina D può essere un fattore da prendere in considerazione. Di recente l'alta incidenza Miopia delle zone della Corea ha mostrato una correlazione positiva con bassi livelli di 25-idrossivitamina D nel sangue della popolazione e insieme ad altre ricerche su campioni dell'Est Asiatico e delle zone africane ha portato a stimare che il rischio di Miopia cresce di sei volte con ipovitaminosi D. Il collegamento con la luce solare porta a pensare che ci possa essere un legame tra la concentrazione di Vitamina D e di Metallo-proteinasi (MMP) della matrice della Sclera ma sono necessarie ulteriori conferme [38].

Sicuramente l'allontanamento dai regimi alimentari dei tempi della pietra ha un suo ruolo nel modello eziopatogenetico della Miopia. Di fatto la dieta occidentale prevede alimenti per cui il nostro organismo non è adattato a livello evolutivo e ciò spiega le alterazioni insuliniche a cui si va incontro. Le popolazioni che attualmente vivono lontani dagli influssi della

modernizzazione alimentare non mostrano questi rischi alla salute [35] e sono anche meno miopi [7]. Zucchero, sale, succhi di frutta, latticini e cereali come il riso, il grano, il mais, pane, pasta, dolci, biscotti, pasticcini o qualsiasi forma di zucchero eccetto occasionalmente miele, patate, piselli, prodotti di soia, arachidi, anacardi e lenticchie sono solo alcuni esempi dei cibi da eliminare. Un cambiamento nello stile alimentare non risolverà da solo il problema della Miopia ma potrebbe aiutare a ridurre anche altre complicazioni come le carie [35] e l'accumulo di grasso nel corpo.

5. “Near work”: postura e accomodazione

L'attività visiva prossimale appare la causa più conclamata nella manifestazione della Miopia giovanile, anche chiamata “Miopia scolastica” [36]. Numerose ricerche hanno confermato che la lettura, la scrittura, l'uso del computer e schermi interattivi sono attività molto più frequenti nella popolazione miope rispetto a quella ipermetrope ed emmetrope [24]. Tuttavia il reale meccanismo che porta all'allungamento assiale in questo frangente resta oggetto di discussione.

Lag accomodativo. Durante le attività prossimali il sistema visivo in genere mette in atto una strategia conservativa chiamata Lag Accomodativo che sfrutta la profondità di fuoco per focalizzare ugualmente le immagini diminuendo l'impegno accomodativo. L'effetto che si produce è simile al defocus ipermetropico che secondo le dimostrazioni dei vari studi sugli animali è potenzialmente miopizzante. Dal momento che i

soggetti miopi mostrano Lag Accomodativi più ampi si suppone che ci sia una correlazione positiva tra la quantità di Lag presente e la progressione della Miopia. Tuttavia i risultati degli studi condotti a riguardo riportano conclusioni contraddittorie tanto che non è ancora chiaro se il Lag insorga prima o dopo la Miopia ovvero se ne sia una causa o una conseguenza [39]. È quindi difficile pensare all'accomodazione come il fattore eziologico della Miopia nell'impegno visivo prossimale sia perché i risultati degli studi sono poco attendibili sia perché in generale si conclude che essa ricopre un ruolo poco determinante se confrontata con altri fattori di rischio [40].

Postura. La differenza tra le attività all'aperto e quelle negli ambienti chiusi non è solo un fattore di luce o di presunta accomodazione. La distanza degli oggetti nel campo visivo implica una diversa vergenza dei raggi nella mappa retinica e quindi valori diversi di stimolo accomodativo che vanno da 0 a quello dell'oggetto che si sta fissando. [Figura 16].

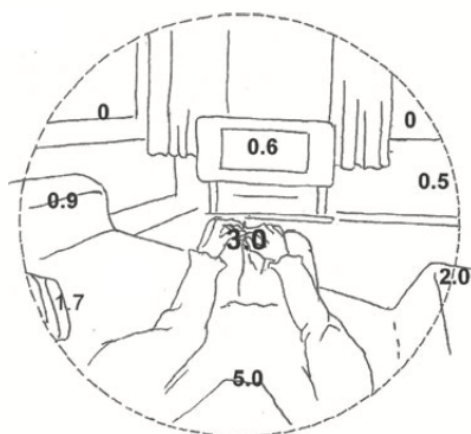


Figura 16. Dimostrazione della distribuzione delle vergenze degli oggetti in una scena di vita quotidiana di circa 50° di campo visivo. Si noti la varietà dei valori che giungono sul pavimento retinico. Tratto da " Myopia, posture and the visual environment" a cura di W Neil Charman (Ophthalmic & Physiological Optics 2011, 31, 494–501)

L'eterogeneità dei valori mette in crisi il Meccanismo di Emmetropizzazione nell'atto di compensare i diversi livelli di defocus dell'immagine soprattutto in condizioni come quelle mostrate nella Figura 17. I bambini difficilmente mantengono la stessa posizione durante un'attività specialmente se è prolungata nel tempo: essi tendono ad assumere una postura più rilassata e quasi sempre con il capo reclinato ad una distanza sempre minore dal foglio. La quantità di stimolo accomodativo che raggiunge la Retina sale a valori molto più elevati e soprattutto molto diversi nei due occhi, cosa che aumenta la probabilità di sviluppare un'anisometropia. Se non è possibile chiamare in causa alcun Meccanismo di Emmetropizzazione né accomodativo, probabilmente la Miopia risultante sarà causata da una forma di deprivazione visiva (FDM) [41].

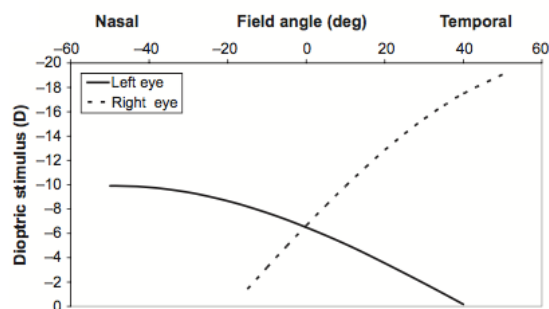


Figura 17. (Sopra) Postura tipicamente assunta dai bambini durante le attività di scrittura: in figura un soggetto mancino si avvicina al piano di lavoro e reclina il capo sulla mano destra aumentando enormemente lo stimolo accomodativo per l'emi-retina temporale destra e nasale sinistra. (Sotto) grafico approssimativo dello stimolo accomodativo nel meridiano nasale-temporale di ciascun occhio. Tratto da " Myopia, posture and the visual environment" a cura di W Neil Charman (Ophthalmic & Physiological Optics 2011, 31, 494–501)

Alcuni studi condotti in questo ambito hanno mostrato che, come la luce viola, anche l'esposizione quotidiana della periferia retinica a un defocus miopico può avere un effetto profilattico [42]. Pertanto sarebbe necessario incentivare un lavoro simmetrico per gli occhi e distante abbastanza da non permettere che la pagina occupi tutto il campo visivo [32]: la vergenza positiva degli oggetti fuori fuoco produce un defocus miopico sulla retina periferica. Magari libri più piccoli potranno aiutare [42]. L'Optometria Comportamentale oggi punta a questo tipo di igiene visiva [Figura 18a, b].



Figura 18a. A sinistra, intervento in alcune scuole cinesi finalizzato alla gestione della distanza di scrittura degli studenti. Le linee verdi rappresentano il punto di fissazione mentre le gialle punti casuali di defocus miopico. Tratto da “You Won’t Believe What China Has Implemented In Some Schools”, Jun 30, 2014 (External Resource disponibile sul sito <http://www.educationviews.org/wont-china-implemented-schools/>)

Figura 18b. A destra, intervento in alcune scuole cinesi per monitorare la distanza di lettura degli studenti. Le linee verdi rappresentano il punto di fissazione mentre le gialle punti casuali di defocus miopico. Tratto da “You Won’t Believe What China Has Implemented In Some Schools”, Jun 30, 2014 (External Resource disponibile sul sito <http://www.educationviews.org/wont-china-implemented-schools/>)

Memoria e apprendimento. In Europa come negli Stati Uniti e nelle regioni asiatiche l’incremento dei casi di Miopia degli ultimi trent’anni è associato all’allargamento dell’istruzione a una fetta maggiore della popolazione [17] [19] [24]. Non c’è alcuna contraddizione con quanto affermato in precedenza, perché l’impatto delle attività intellettuali sembra avere effetti a livello genetico. È stato dimostrato che i giovani miopi sono in possesso di quozienti intellettivi (IQ) superiori ai compagni ipermetropi ed emmetropi in alcune scuole della Repubblica Ceca, USA, Danimarca, Israele, Nuova Zelanda e Singapore [43] . In linea generale si è concordi nel far risalire questa dote al codice genetico [36]. Alcune ipotesi a riguardo cercano di definire una sequenza logica degli eventi che collegano l’insorgenza della Miopia allo sviluppo dell’intelligenza: secondo

le “teorie comportamentali” i soggetti che preferiscono studiare piuttosto di giocare all’aria aperta sono premiati successivamente con migliori risultati scolastici e una buona dose di Miopia; oppure la facilità con cui un soggetto già miope conduce attività intellettuali senza impegno accomodativo, rispetto a un ipermetrope, permette lui di apprendere più contenuti in meno tempo [43]. Dall’altra parte i teorici della genetica sostengono che l’intelligenza e la Miopia siano frutto di una pleiotropia genica che fa accompagnare la propensione innata per lo studio alla manifestazione del difetto refrattivo [36]. Il mondo della genetica in questo caso preserva alcuni aspetti curiosi che meritano ulteriori ricerche: durante le attività cognitive di apprendimento e memorizzazione vengono coinvolti i Recettori Muscarinici, soprattutto del tipo M1 [44], che oltre ad essere presenti in gran numero nella Sclera, sono il bersaglio di azione di alcuni farmaci impiegati nel trattamento della progressione miopica [45]. Se è vero che l’Atropina e la Pirenzepina riescono a rallentare il tasso di crescita sclerale agendo come antagonisti muscarinici quindi inibendo l’azione dell’Acetilcolina e dei suoi simili, allora una stimolazione agonista degli stessi recettori dovrebbe favorire la crescita sclerale. Analogamente il naturale processo di memorizzazione che promuove la creazione di nuove sinapsi neuronali per la memoria a lungo termine (plasticità sinaptica e potenziamento a lungo termine), determina anche lo stiramento della matrice sclerale poiché mediato dai recettori dell’Acetilcolina stessa. A

conferma di ciò i farmaci impiegati nella profilassi causano Amnesia nei pazienti [44]. Al fianco dei recettori M1 che si dividono tra memoria e intelligenza, il polimorfismo della famiglia dei geni CHRM1-CHRM5, codificanti per i Recettori Muscarinici M1-M5 nei soggetti miopi, lascia spazio ad altre ipotesi e risultati che concordano nel dare ad ogni recettore un ruolo nel segnale di “stop” alla progressione miopica [46].

In conclusione il lavoro prossimale rende miopi ma senza ancora una valida spiegazione. Probabilmente la durata e l'intensità dell'impegno cognitivo sono più efficaci dell'impegno accomodativo [40]. È comunque conveniente prendere in seria considerazione gli interventi di igiene visiva.

Capitolo 4: “Considerazioni sulla profilassi della progressione miopica”

Le complicazioni che possono insorgere in una Miopia progressiva derivano principalmente dall'allungamento assiale del bulbo oculare e possono mettere in pericolo la salute della Retina fino alla perdita irreversibile della vista. Il coinvolgimento di soggetti sempre più giovani sta creando una situazione di allarmismo tra i ricercatori che oggi più che prima devono collaborare per conservare la qualità della vita, arginare le spese economiche della sanità e arrestare il calo del PIL annuo per l'invalidità visiva [11]. Alcune misure di controllo sono già state messe in atto sulla popolazione. La selezione del candidato è una fase molto importante e lo è ancora di più la scelta della terapia perché influenzeranno l'esito del trattamento. Per giunta è sempre opportuno concordare un programma di sedute di controllo per monitorare i risultati e risolvere le più piccole problematiche in corso d'opera.

Segue una panoramica sull'impiego di farmaci anti-muscarinici, come l'Atropina, e sulle tecniche che ricercano il defocus miopico attraverso lenti a contatto o lenti oftalmiche. [47]. Tuttavia esistono numerose altre strategie in fase di sperimentazione: una tra le più interessanti è il trapianto delle Cellule Staminali [13].

1. Terapia farmacologica

La terapia farmacologica si è dimostrata la migliore strategia nella profilassi della Miopia giovanile e nella sua progressione [47] [48]. L'impiego di farmaci come l'Atropina ha portato a un rallentamento del 60% della progressione nel primo anno di trattamento [45] [46]. Tuttavia il meccanismo di azione resta ancora poco chiaro: è stata esclusa l'accomodazione come bersaglio di azione [47] vista la costanza dei valori di apertura pupillare e accomodazione stessa nell'impiego di soluzione topica di Atropina 0,01% e piuttosto è stata chiamata in causa la famiglia dei Recettori Muscarinici delle cellule della Sclera [49], responsabili della crescita assiale. Questo risultato è stato molto importante in quanto ha diretto altrove anche gli studi sull'eziologia della Miopia. L'attività anti-muscarinica dell'Atropina, come della Pirenzepina e della Tropicamide, modula l'attività neuronale e il rilascio di neurotrasmettitori della famiglia dei recettori colinergici M1-M5 [45] che, pur presentando specializzazioni differenti, possiedono ciascuno un ruolo di "stop" della crescita, se opportunamente inibiti [46]. Le complicanze che possono emergere durante la terapia derivano specialmente dalla dipendenza dal dosaggio dell'Atropina. I suoi effetti variano a seconda della quantità di farmaco presente nella sede di azione e anche alla via di somministrazione: i dosaggi più elevati, 1%, 0,1% e 0,5%, hanno risultati concreti migliori e in un tempo più breve rispetto all'atropina 0,01%, ma anche effetti indesiderati di fotofobia e

riduzione della visione prossimale amplificati [7]. Un'altra problematica molto comune dell'alto dosaggio è la recidiva della Miopia alla fine del trattamento, che al contrario sembra non verificarsi con le percentuali più basse di principio attivo. L'Atropina 0,01% si propone come la migliore soluzione per i suoi caratteri atossici a livello istologico [49], concreti e duraturi nel tempo [7] [50]: la somministrazione di una dose giornaliera per due anni continua a mostrare buoni risultati nell'atto di arrestare una Miopia giovanile (6-12 anni) in progressione e magari in futuro potrà essere assunta come misura preventiva alla manifestazione della Miopia in tenera età, quella più soggetta a diventare alta Miopia in età adulta [50].

Comunque una nuova soluzione è rappresentata dalla Pirenzepina che si sta proponendo come un trattamento alternativo ugualmente apprezzato. Anche in questo caso si parla di un farmaco "dose-dipendente" quindi è necessario prestare attenzione per limitare gli effetti indesiderati di mal di testa, febbre e sindrome influenzale [48]. Di recente è stato scoperto un altro farmaco chiamato Metilxantina che in dosi non tossiche modula l'attività dei recettori per l'Adenosina agendo indirettamente su quelli muscarinici e dopaminergici. Il trattamento per ora si sta rivelando efficace e sicuro soprattutto per i bambini e può essere usato fino all'età 18-20 anni, quando la Miopia tende a stabilizzarsi [51].

In definitiva anche se questi farmaci sono già in uso nel mondo oftalmico, sono necessarie alcune delucidazioni sulla

loro Farmacocinetica e sulla loro efficacia durante tutto il periodo di trattamento.

2. Ortocheratologia

La supremazia della refrazione periferica su quella centrofoveale [52], dimostrata da diversi studi, ha aperto la sfida del trattamento della progressione miopica a numerose tecniche già presenti nel panorama ottico-oftalmico. L'Ortocheratologia ad esempio è una branca della Contattologia già presente negli anni Sessanta [7] [53], finalizzata a correggere la refrazione oculare mediante il rimodellamento della superficie corneale, ottenuto con l'applicazione notturna di lenti a contatto rigide a geometria inversa. Si tratta di una tecnica reversibile non chirurgica che sta dimostrando ottime potenzialità nel controllo della Miopia soprattutto tra i bambini. Dalle recenti statistiche emerge che i portatori di lenti notturne giovino di un rallentamento medio del 45% [54] della crescita dell'asse oculare con picchi fino al 63% [55] e che il trattamento si classifichi come seconda migliore scelta dopo l'Atropina 0,01%, che invece ha un tasso medio del 50% [54]. Il vantaggio del trattamento ortocheratologico è quello di proporre un'alternativa all'occhiale senza obbligare il paziente a sopportare gli effetti sistemici che possono verificarsi con l'assunzione di farmaci [53] o di ritornare eventualmente alla correzione precedente nell'arco 4-6 settimane con il ripristino della refrazione naturale [53].

Anche se il reale meccanismo è ancora dibattuto, si ipotizza che queste lenti creino un defocus miopico nella retina periferica tale da rallentare l'allungamento dell'asse tipico della Miopia in progressione [52] [55] [56] [57], come già proposto nelle recenti pubblicazioni. La lente lascia un'impronta corneale mediante uno squilibrio di forze idrauliche sotto-lente deprimendo la porzione centrale per correggere la Miopia e incurvando la zona medio-periferica per generare un defocus miopico in periferia [53] conferendo alle topografie il tipico disegno "ad anello". Il cambiamento refrattivo indotto è predittivo dell'efficacia del trattamento [52] [Figura 19] e dipende dall'addizione creata dalla "zona di trattamento" della lente [54]. Non esistono regole standard da seguire nella prescrizione ma è opportuno che l'addizione sia almeno il doppio della Miopia presente e che tale valore sia maggiore di +4,50D [57]. Questo significa che l'Ortocheratologia non è sempre efficace nelle Miopie basse [54] inferiori alle 2,00D [57] e di conseguenza è opportuno considerare un errore refrattivo di 3,50D [54] come valore di partenza per il trattamento. Tuttavia la customizzazione delle lenti permette di ottenere soluzioni con una ampia gamma di poteri periferici utili sia alle alte che alle basse Miopie [57] [54]. È necessario verificare che la lente si adatti all'apertura pupillare, all'eccentricità corneale [57] e al valore dell'astigmatismo corneale [54] presente onde evitare inconvenienti applicativi. Alle volte proprio per questi motivi è meglio valutare una strategia differente: nel caso delle basse

Miopie, le lenti a contatto multifocali potrebbero essere una valida alternativa [57] [54] e per le alte Miopie si può combinare l'Ortocheratologia con una correzione oftalmica per evitare che il fattore di compressione crei abrasioni corneali [54]. Questa tecnica è chiamata "Ortocheratologia parziale" e ha mostrato l'80% della riduzione della progressione rispetto ai casi di bassa Miopia [54].

L'efficacia del trattamento non dipende unicamente dai parametri geometrici della lente e dai valori scelti dall'applicatore. Alle volte si è in presenza di progressioni apparentemente insensibili al trattamento ortocheratologico nonostante un buon fitting applicativo: la ragione di ciò potrebbe essere l'inefficacia del defocus periferico in relazione alla forma del bulbo oculare. Come ben si sa, l'occhio miope possiede tendenzialmente una forma prolata tanto più lunga quanto maggiore è il grado della Miopia ma non è ancora stata identificata una precisa relazione tra i due parametri. Di conseguenza se il defocus miopico indotto non è sufficiente per compensare l'ipermetropia periferica l'occhio può continuare a crescere per il naturale Meccanismo di Emmetropizzazione. Queste sono solo ipotesi ma che ultimamente trovano conferma nei risultati degli studi che ritengono che l'Ortocheratologia sia una terapia più efficace nelle alte Miopie dove è più facile indurre defocus più elevati [53] [Figura 19]. Altri fattori contribuenti al "drop out" possono essere le cornee rigide che permettono solo un rimodellamento parziale, la poca tolleranza

alle aberrazioni di alto ordine e al basso contrasto creati dall'impronta corneale e la possibilità che la genetica giochi un ruolo più forte del defocus, in presenza di genitori miopi [56] rendendo inefficace la terapia.

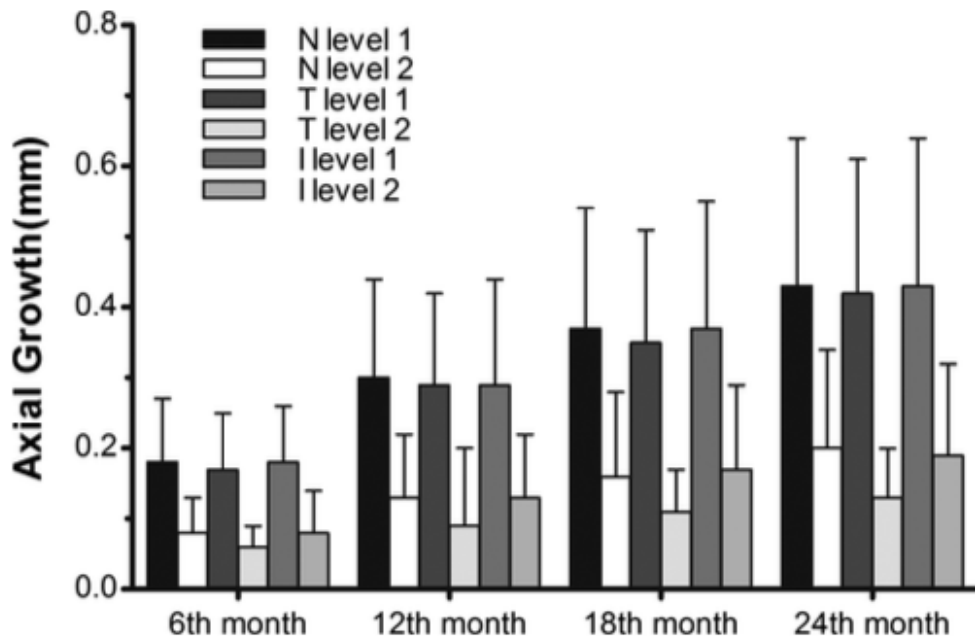


Figura 19. Variazione della lunghezza assiale [mm] in quattro sedute di controllo durante 2 anni di trattamento. Sono confrontati i cambi refrattivi su tre assi N (nasale), T (tempiale) e I (inferiore) ciascuno con Livello 1 e Livello 2 di minimo e massimo cambio refrattivo rispetto alla media, rispettivamente. Si noti come i massimi cambiamenti refrattivi periferici corrispondenti al livello 2 mostrino valori minori di crescita assiale in ogni seduta di controllo. Tratto da "Corneal Power Change Is Predictive of Myopia Progression in Orthokeratology" a cura di Yuanyuan Zhong (Optom Vis Sci 2014;91:404Y411)

L'Atropina è una soluzione che garantisce un trattamento efficace e limita le controindicazioni se usata in piccole dosi [50]. L'Ortocheratologia può portare agli stessi risultati se praticata con cura e igiene onde evitare episodi di epidemie di cheratiti infettive come i 100 casi che si sono verificati tra il 2001 e il 2008 incluse quelle batteriche e da *Acanthamoeba* [58].

Vista la bassa percentuale di eventi, sarebbe opportuno evitare l'esclusione aprioristica della lente a contatto per il controllo della Miopia per i rischi infettivi connessi e considerare che nel bilancio dei rischi la possibilità di riscontrare danni retinici è circa tre volte maggiore alle cheratiti batteriche già a 3,00D di Miopia stabilizzata fino a quattro volte in quella di 5,00D [59]. Non è intenzione definire quale dei due trattamenti sia migliore ma al contrario dare voce a due soluzioni che posso fare molto per prevenire danni retinici soprattutto nelle Miopie giovanili. La combinazione di questi due trattamenti è in fase di sperimentazione [7] [53] e fa sperare in un futuro utilizzo della minima dilatazione pupillare indotta dall'Atropina per comprendere una maggiore quantità di zona di trattamento della lente e quindi di defocus. La scelta finale comunque resta un compromesso tra il paziente, lo specialista e il trattamento scelto.

3. Contattologia morbida multifocale

Il grande successo dell'Ortocheratologia nel controllo dell'allungamento assiale ha dato una spinta alle aziende della contattologia morbida per trovare una soluzione a quei soggetti miopi che per motivi economici, di salute o valori refrattivi devono rinunciare alle lenti notturne [7]. La teoria del defocus ipermetropico ha dimostrato la possibilità di "gestire" un difetto refrattivo come la Miopia piuttosto che limitarsi a "correggerlo" ogniqualvolta questo peggiori [60] e ha portato a rivalutare alcune tecniche come nel caso dell'Ortocheratologia. Lo stesso

sta accadendo per le lenti a contatto morbide Bifocali e Multifocali che inizialmente sono state ideate per correggere la Presbiopia [61] che impedisce di focalizzare gli oggetti prossimali. Attualmente sono disponibili sul mercato vari design [Figura 20] con diverse distribuzioni di potere sulla superficie della lente morbida che si limitano a creare diversi piani di focalizzazione per permettere la visione a diverse distanze, non potendo modificare la curvatura corneale. La visione diventa un compromesso tra le varie immagini create dai poteri della lente, anche da parte di quelli non adatti per la distanza di osservazione, pertanto spesso i portatori lamentano di non vedere bene. Ma gli specialisti dovrebbero dare voce alla vera forza di queste lenti che diventano un dispositivo di costante monitoraggio della Miopia a differenza degli occhiali [62].

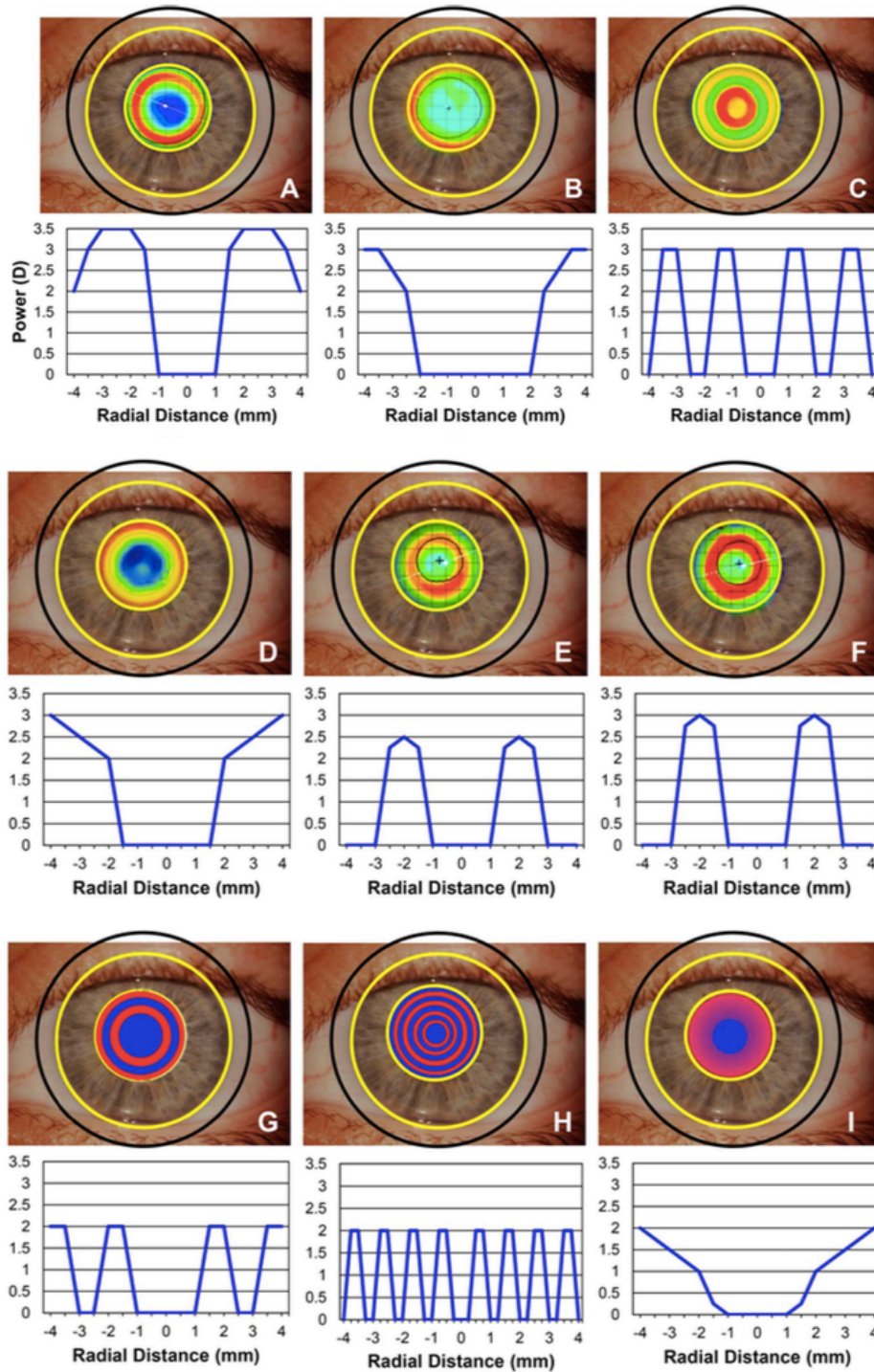


Figura 20. Rappresentazione di diversi design di lenti a contatto impiegate nel controllo della Miopia su una pupilla di diametro 6mm e grafico dimostrativo del potere fino a circa 8 mm dal centro. (A) e (B) lenti a geometria inversa per una Miopia assiale; (C) lente bifocale anulare; (D) profilo del potere in una lente morbida multifocale centro-lontano misurata in vitro; (E) ed (F) profili di lente morbida multifocale con addizione +3,00D e +4,00 D in periferia misurate con topografo; (G) lente bifocale; (H) lente a defocus incorporato; (I) lente a gradiente refrattivo periferico. Tratto da "Strategies to Regulate Myopia Progression With Contact Lenses: A Review" a cura di González-Méijome, José M. (Eye & Contact Lens Volume 00, Number 00, Month 2014)

La strategia proposta dalle lenti a contatto morbide multifocali mostra un rallentamento del 40% medio nella progressione [54]. Resta ancora da chiarire quale sia la configurazione migliore [61], ciò nonostante la categoria delle lenti Bifocali e Multifocali (in Figura 20 lett. C, D, E, F, G e H) a centro-lontano e ad anelli concentrici con la massima addizione periferica sembrano dare i risultati migliori, soprattutto nelle miopie più basse laddove non è consigliabile la lente notturna [54]. Nelle lenti con il potere centrale correttivo per l'ametropia in distanza, l'addizione da destinare alla zona periferica è molto discussa: il giusto valore deve ponderare la necessità di avere alti positivi per assicurare l'efficacia del defocus miopico con l'insoddisfazione dei portatori che vedono un peggioramento dell'immagine direttamente proporzionale in termini di contrasto, difficoltà nel cambiare piano di focalizzazione e perdita di nitidezza dell'immagine [57] [63] soprattutto di notte. Secondo uno studio in cui si confrontano 4 diversi valori di addizione, +3,00D risulta quello che più accorda il defocus miopico e la visione centrale [Figura 21] [54] [64].

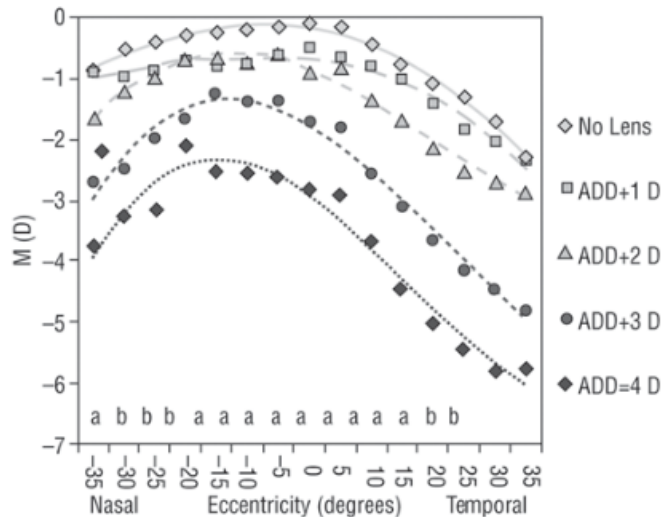


Figura 21. Equivalente sferico della refrazione lungo 70° di eccentricità del meridiano orizzontale in assenza di lente (“no lens”) e in presenza di lente multifocale con diverse addizioni periferiche. Si noti come l’addizione +3,00D mostri un miglior compromesso tra la correzione centrale e il defocus miopico periferico. Tratto da “Peripheral myopization using a dominant design multifocal contact lens” a cura di Daniela Lopes-Ferreiraa, *, Cláudia Ribeiroa, Raquel Maiaa, Nery García-Portaa, António Queirósa, César Villa-Collarb, José Manuel González-Méijomea (Journal of Optometry 2011;4(1): 14-21)

Secondo altri è sufficiente un potere di +2,50D [57] a patto che sia eseguita un’adeguata sovra-refrazione e che sia aggiunto o tolto l’eventuale potere richiesto alla correzione centrale. La riduzione del poter positivo dovrà venire solo dopo l’arrangiamento del centrale, come ultimo tentativo di miglioramento [63] ma si consideri che al di sotto di +2,00D non è assicurato un sufficiente defocus miopico in tutti i quadranti retinici [57] [64]. Alcuni studi dimostrano una percentuale di successo leggermente superiore nelle Dual-Focus o bifocali sulle multifocali [65] ma non sono esclusi pareri contrastanti.

Un’altra proposta dal mondo della contattologia morbida ha dimostrato di avvicinarsi ai risultati ottenuti con i metodi ortocheratologici operando sulle aberrazioni di alto ordine come

l'Astigmatismo dei Fasci Obliqui. Le lenti a contatto Radial Refractive Gradient (SRRG) o a "Gradiente Refrattivo Radiale" (in Figura 20 lett. I) hanno permesso un rallentamento del 43% del peggioramento refrattivo e del 27% nell'allungamento assiale a confronto del gruppo trattato con lenti a geometria inversa, che ha guadagnato rispettivamente il 67% e il 38%. La geometria di questa lente prevede un centro-lontano e un rapido incremento progressivo di potere positivo fino a valori molto alti, circa +6,00D [66]. L'analisi dei risultati ottenuti dall'applicazione di queste lenti apre un'ulteriore parentesi sul mondo eziologico della Miopia: di fatto il trattamento ortocheratologico modifica alcuni aspetti dell'ottica oculare come le aberrazioni, il Lag Accomodativo, il contrasto e altro che spesso sfuggono al controllo perché riassunti nel valore dell'equivalente sferico. L'Astigmatismo dei Fasci Obliqui caratterizza le radiazioni non parassiali e raggiunge valori molto alti anche fino a -6,00D e sembra che operi al pari dell'astigmatismo contro regola. Magari determinando la focalizzazione delle due immagini periferiche, tangenziale e sagittale, potrebbe essere possibile quantificare l'addizione necessaria per creare un effettivo defocus miopico. Analogamente a questa, un'altra ipotesi emerge sul possibile ruolo dell'Aberrazione Sferica e del suo legame con l'accomodazione, visto anche il successo che si riscontra nell'uso di lenti oftalmiche progressive nei soggetti esoforici [66] [67]. Come già detto, si ipotizza che il Lag Accomodativo sia una causa del defocus ipermetropico che

porta il bulbo ad allungarsi, pertanto proporre delle lenti con un'aberrazione sferica positiva come quelle a geometria inversa e con gradiente refrattivo radiale per il defocus miopico può ridurre il Lag Accomodativo, portare il piano immagine di fronte alla retina e fermare la crescita assiale. La ricerca è aperta [66].

In conclusione i soggetti maggiormente coinvolti in questo frangente sono i bambini poiché le Miopie precoci degenerano più velocemente danneggiando il pavimento retinico [60]. Inoltre essi rappresentano una soggettività più vulnerabile agli stereotipi sull'estetica dell'occhiale, più dinamica da un punto di vista sportivo e che pertanto può essere più interessata alla soluzione della lente a contatto e più tolleranti dei limiti visivi della lente [60]. Quindi ciò che si propone è una metodica che ha il vantaggio di provvedere a un costante controllo della Miopia poiché sempre allineata con l'occhio [61], sicura purché praticata seguendo le norme igieniche e con una buona dose di compliance con l'applicatore, e con una durata fino ai limiti del necessario [68]. L'apparente perdita di efficacia della terapia in realtà è da valutare come artefatto numerico dovuto al fatto che con l'avanzare dell'età la Miopia tende a stabilizzarsi [65]. Tuttavia sarebbero necessari nuovi studi con tempistiche più lunghe per ben valutare l'efficacia del trattamento nel tempo.

4. Lenti oftalmiche progressive e bifocali

Le motivazioni che hanno indotto l'impiego delle lenti oftalmiche progressive nella missione del controllo della Miopia concernono le teorie sul Lag Accomodativo. Di fatto lo

sfruttamento di un potere positivo nella visione prossimale può ridurre il lag che normalmente si produce ma soprattutto il relativo defocus ipermetropico che si viene a creare [67]. Tuttavia il fatto che numerosi recenti studi abbiano fallito nella dimostrazione della dipendenza della Miopia dall'accomodazione, smentisce le recenti convinzioni e rigetta il meccanismo alla base delle progressive nel dubbio. Il panorama scientifico è discretamente dotato di studi sull'efficacia di queste lenti e i risultati restano significativi solo a livello statistico e raramente toccano l'ambito clinico [62]. Si è concordi nel considerare che le lenti progressive, al pari di quelle bifocali e prismatiche bifocali [69], creino un defocus miopico più marcato nella porzione superiore della Retina rispetto alle lenti monofocali per effetto dell'addizione nella parte inferiore della lente e che questo possa indurre un ritardo nella crescita oculare [62]. Ma per avere un effetto più marcato sarebbe necessario un valore positivo superiore che l'Oftalmica difficilmente riesce a soddisfare anche per limiti costruttivi, cosa che non accade invece nella moderna contattologia.

Eppure lo stato della binocularità nei soggetti miopi può rendere utile l'impiego delle progressive. È stato dimostrato che l'addizione prossimale rappresenta una strategia con evidenze cliniche sul rallentamento della progressione miopica nei soggetti miopi con esoforia prossimale e/o bambini esoforici da vicino con alto Lag Accomodativo al contrario dei soggetti miopi exoforici [67]. Praticamente il potere positivo in caso di

esoforia riduce l'impegno accomodativo e la richiesta di vergenza negativa risultando in un migliore bilanciamento binoculare. Ciò non accade in caso di exoforia in cui invece l'addizione positiva dovrebbe essere ridotta al minimo per non creare un conflitto tra la riduzione della domanda accomodativa e l'aumento della richiesta di vergenza positiva. Non a caso in questi soggetti le lenti progressive causano un aumento dell'angolo di inclinazione del capo che porta ad osservare con una porzione meno positiva della lente [67].

Insomma fatta eccezione per l'utilità nei soggetti esoforici che comunque deve essere costantemente monitorata, le lenti oftalmiche multifocali non sembrano essere una valida opzione nel controllo della Miopia [13] [47] [48] [69].

5. Terapia staminale

I cambiamenti anatomici a cui è sottoposto l'occhio miopie in fase di crescita assiale mostrano soprattutto un progressivo assottigliamento e indebolimento della tunica sclerale [13] e probabilmente sono una diretta conseguenza della sua capacità di adattarsi strutturalmente agli input visivi retinici. Tuttavia di fianco alle numerose strategie ottiche e farmacologiche che sono state proposte nel tentativo di combattere la dilatazione della Camera Vitrea ci sono buone prospettive sul fronte chirurgico che meritano una piccola menzione.

Vista la degenerazione concreta della tunica fibrosa, si è pensato di proporre un suo pratico rafforzamento mediante il

posizionamento di una striscia di tessuto o di Sclera vera e propria donati da cadavere tra i muscoli oculari e la superficie posteriore del bulbo attraverso una peritomia limbare. Questa tecnica è nota come “Posterior Scleral Reinforcement” (PSR) e propone proprio un rafforzamento sclerale posteriore fisico o operato attraverso l’iniezione di un polimero semi-penetrante degradabile nella stessa zona. Ad ogni modo la difficoltà di ottenere i materiali biocompatibili e le complicazioni che possono presentarsi, come debolezza muscolare e diplopia, fanno di questa tecnica una procedura limitata solo ad alcuni casi molto gravi [13].

Sotto un altro punto di vista, il fascino delle Cellule Staminali ha colpito anche gli Oftalmologi e da qualche tempo ne stanno facendo uso per la cura di alcune patologie sia del segmento anteriore, specialmente della Cornea, che posteriore. Alla luce delle ipotesi sulla patogenesi della Miopia, la presenza di cellule mesenchimali staminali in sede sclerale e la possibilità di trapiantarne altre da altri distretti corporei indicano una via potenzialmente praticabile per la terapia della Miopia. Un esempio può essere il deposito di una piccola popolazione di staminali nello spazio tra la Coroide e la Sclera [Figura 22a] mediante l’uso di aghi a piccoli diametri tali da rendere l’incisione poco invasiva senza il rischio di creare emorragie o danni retinici. I vantaggi di questa tecnica stanno nella possibilità di immettere Cellule Staminali che potrebbero differenziarsi in Fibroblasti e fornire supporto strutturale ma

soprattutto nell'allontanamento della Sclera dalla Retina e quindi nella possibilità di interrompere la comunicazione tra queste due strutture o magari mediarla inserendo alcune cellule manipolate in laboratorio e adibirle alla produzione di Dopamina che già ha mostrato il suo ruolo nell'inibizione della crescita dell'asse [13] [34] [Figura 22b].

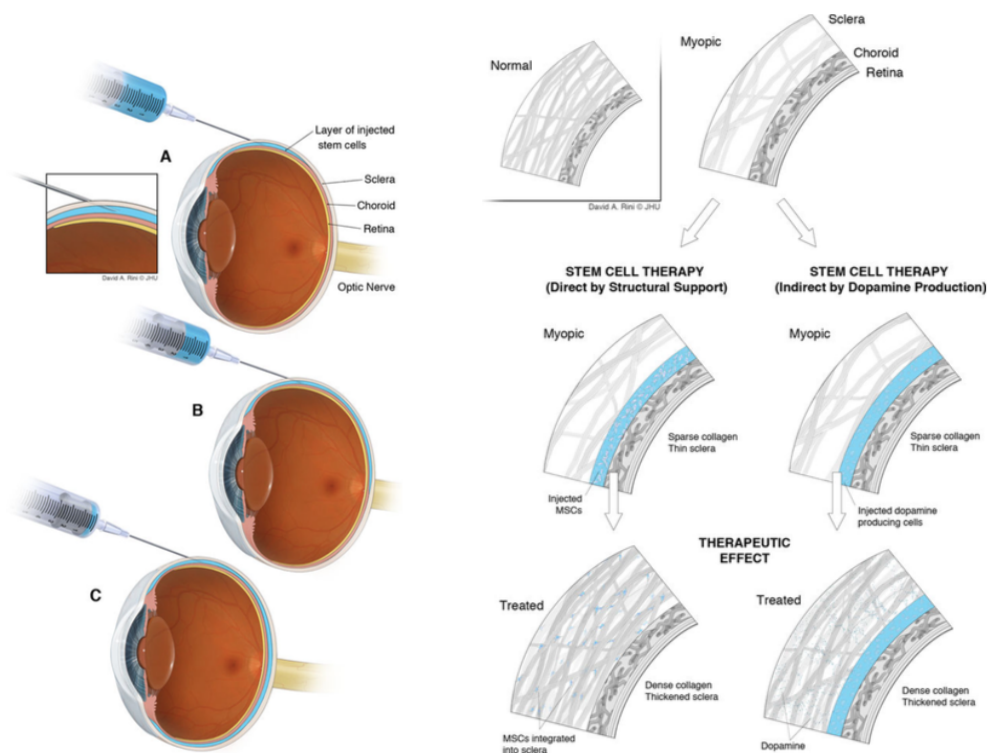


Figura 22a. (A sinistra) Dimostrazione dell'iniezione (A) e della successiva distribuzione (B, C) delle cellule (blu) nello spazio tra Coroide e Sclera. Tratto da "Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia - A Concept" a cura di al, Miroslaw Janowski et al (Stem Cell: 2015 July; 33(7): 2104-2113)

Figura 22b. (A destra) Dimostrazione dell'attività strutturale (sinistra) e secretiva (sinistra) delle cellule staminali introdotte nello spazio sub-sclerale. Tratto da "Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia - A Concept" a cura di al, Miroslaw Janowski et al (Stem Cell: 2015 July; 33(7): 2104-2113)

In definitiva questa è una semplice e superficiale panoramica di alcune future possibili alternative ai rimedi ottici

e farmacologici per completare il discorso intrapreso. Sono necessarie ancora molte conferme che potranno pervenire solo quando queste procedure saranno valutate sicure dai Comitati Etici e verrà risolta la questione sull'utilizzo delle cellule staminali [13].

Conclusioni

La Miopia rappresenta una seria condizione refrattiva frutto dell'interazione tra diversi fattori ambientali e la predisposizione genetica dei soggetti. Il peggioramento refrattivo è conseguente all'alterazione anatomica principale che è rappresentata dall'allungamento assiale del bulbo. Non esiste una relazione precisa che colleghi il livello di Miopia e la gravità dei danni retinici che si possono riscontrare [54] e tanto meno un valore di soglia che assicuri l'integrità strutturale nel tempo. Da quanto emerge dagli studi anche le Miopie basse sono in pericolo e visto l'aumento dei casi di natura patologica in età precoce, la Miopia si sta proponendo come uno dei 5 problemi di pubblico interesse identificati come priorità del "World Health Organization's Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness" [69] e una delle 5 cause di cecità mondiale. Sulla base dell'andamento degli ultimi anni si prevede che nel prossimo 2020 l'ammontare di miopi nel mondo arriverà al 34% con i numeri più preoccupanti nelle zone Asiatiche seguite dal mondo Occidentale e Africano. Nel 2050 quasi metà della popolazione mondiale non vedrà nitidamente in lontananza (49,8%) e di questi circa il 9,8% supererà le 5,00D [4]. Numerosi studi retrospettivi hanno motivato la ricerca epidemiologica ed eziologica ad identificare i fattori che hanno dato inizio al fenomeno e che stanno continuando a reclutare soggetti. Contrariamente a quanto si pensava, è emerso che la

crescita del sistema visivo è guidata dalla visione e che la retina periferica ricopre un ruolo predominante rispetto al centrofovea. Di conseguenza la teoria del defocus ipermetropico periferico e la comunicazione biochimica della Retina con la Sclera si propongono come le ipotesi più probabili dell'allungamento assiale e confutano le precedenti che incriminavano la visione centrale e il meccanismo dell'accomodazione. Nel nuovo modello eziopatogenetico viene rivalutato anche il ruolo della Genetica che pare operare non più solo nella trasmissione parentale, ma anche nelle mutazioni geniche indotte dalla luce solare, dall'Insulina degli alimenti e da altri fattori ambientali tali da stimolare la crescita del bulbo. Di conseguenza la ricerca deve assumere un punto di vista ad ampio raggio su tutti gli aspetti della vita che sono cambiati nell'ultimo secolo in concomitanza con l'aumento della prevalenza miopica. Questo permette di raggiungere le radici del problema e considerarli come base per sviluppare misure preventive ed interventi ad hoc. Tuttavia alcuni tentativi sono già operativi sulla popolazione e stanno mostrando segni di miglioramento. La terapia farmacologica dell'Atropina è quella più efficace finora anche se gli effetti sistemici portano a valutare l'Ortocheratologia come possibile alternativa. L'idea del rimodellamento della superficie corneale con il porto di lenti notturne non sempre convince i portatori e pertanto considereranno più fattibile la contattologia morbida multifocale, anche se terza per efficacia. Non sono da escludere le misure

preventive dell'Optometria Comportamentale che tendono ad operare agendo sull'igiene visiva e quindi sull'organizzazione del luogo di lavoro, nella sua predisposizione alla luce e nei suoi caratteri ergonomici, al fine di minimizzare lo sforzo visivo e magari prevenire l'inizio del circolo vizioso destinato a terminare con un difetto refrattivo. Attualmente si stanno sperimentando nuove metodiche che prevedono l'impiego di Cellule Staminali e diventeranno operative non appena saranno valutate sicure dai Comitati dell'Etica e dai risultati degli esperimenti sugli animali.

In conclusione la Miopia è un difetto refrattivo che mostra i suoi effetti nel sistema visivo e nella visione ma affonda le sue radici nella vita dei soggetti. Bisogna intervenire prima che l'adattamento evolutivo scriva il suo nome nel codice genetico della specie umana.

Bibliografia

- [1] O. P. David A. Gross, «Care of the Patient with Myopia,» St.Louis, 2006.
- [2] P. G. Anto Rossetti, Manuale di optometria e contattologia, Bologna , BO: Zanichelli editore S.p.A, 2003.
- [3] R. L. Anderson, «Myopia Prevention and Control - Definitions - Nuritions,» Richard L. Anderson, 1 May 2010. [Online]. Available: <http://www.myopiaprevention.org/definitions.html#myopia>. [Consultato il giorno 1 May 2010].
- [4] B. Holden, «Myopia, an underrate global challenge to vision: where the current data takes us on myopia control,» *Eye*, pp. 142-146, 20 Dicembre 2013.
- [5] S. S. Rong, «Myopia Genetics - The Asia-Pacific Perspective,» *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, pp. 236-244, 4 July/August 2016.
- [6] E. Dolgin, «The Myopia Boom,» *Nature*, pp. 276-278, 19 Marzo 2015.
- [7] J. C. M. e. al, «Current Statur on the Development and Treatment of Myopia,» pp. 1-33, 5 Maggio 2015.
- [8] J. T. Siegwart, «Perspective: How Might Emmetropization and Genetic Factors Produce Myopia in Normal Eyes?,» *Optometry and Vision Science*, pp. E365-E372, 1 March 2011.
- [9] P.-C. Wu, «Epidemiology of Myopia,» *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, n. 6, pp. 386-393, 2016.
- [10] A. J. Adams, «Myopia: Prevalence and Progression,» Washington, D.C., 1989.
- [11] B. A. H. e. al, «Global Prevalence of Myopi and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050,» *Ophthalmology*, pp. 1036-1042, 5 Maggio 2016.
- [12] R. D. S. S. Pna CW, «Worldwide prevalence and risk factors fom myopia,» *Ophthalmic Physiol Opt*, pp. 3-16, 3 Jauary 2012.

- [13] M. J. e. al, «Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia - A Concept,» *Stem Cells*, pp. 1-18, 33 July 2015.
- [14] A. R. Rudnicka, «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*, pp. 1-9, 22 January 2016.
- [15] M. Janowski, «Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia - A Concept,» *Stem Cells*, pp. 2104-2113, 1 July 2015.
- [16] C.-W. Pan, «The Age-Specific Prevalence of Myopia in Asia: A Meta-analysis,» *Optometry and Vision Science*, 1 March 2015.
- [17] K. M. Williams, «Increasing prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education,» *American Academy of Ophthalmology*, pp. 1489-1497, 1 July 2015.
- [18] J. R. Willis, «The Prevalence of Myopic Choroidal Neovascularization in the United States,» *American Academy of Ophthalmology*, pp. 1771-1782, 1 August 2016.
- [19] S. Vitale, «Increasing Prevalence of Myopia in the United States Between 1971-1972 and 1999-2004,» *Arch Ophthalmol*, pp. 1632-1639, 14 June 2010.
- [20] M. I. Frenc AN, «Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren,» *Ophthalmology*, pp. 1482-1491, 22 March 2013.
- [21] A. research, «Africapedia,» 23 November 2016. [Online]. Available: <http://www.africapedia.com/2016/11/23/myopia-africa-trends/>. [Consultato il giorno 17 August 2017].
- [22] L. Hyman, «Relationship of Age, Sex and Ethnicity With Myopia Progression and Axial Elongation in the Correction of Myopia Evaluation Trial,» *Arch Ophthalmol*, pp. 977-987, 1 July 2005.
- [23] S. A. Read, «Light Exposure and Eye Growth in Childhood,» *IOVS*, vol. 56, n. 11, pp. 6779-6787, 2015.

- [24] P. F. a. Y. Jiang, «Epidemiology of myopia,» *Eye*, n. 28, pp. 202-208, 10 January 2014.
- [25] V. J. Verhoeven, «Genome-wide meta-analyses of multi-ethnic cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia,» *Nat Genet*, vol. 45, n. 3, pp. 314-315, 2013.
- [26] D. O. Mutti, «Hereditary and Environmental Contributions to Emmetropization and Myopia,» *Optometry and Vision Science*, vol. 87, n. 4, pp. 255-259, 2010.
- [27] Q. Zhang, «Genetics of Refraction and Myopia,» *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, vol. 134, n. 1, pp. 269-279, 2015.
- [28] M. H. Kim, «Heritability of Myopia and Ocular Biometrics in Koreans: The Healthy Twin Study,» *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, vol. 54, n. 54, p. 3644–3649, 2013.
- [29] H. Torii, «Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression,» *EBioMedicine*, vol. 15, n. 15, pp. 210-219, 2017.
- [30] K. Chung, «Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression,» *Vision Research*, vol. 42, n. 1, pp. 2555-2559, 2002.
- [31] E. L. S. III, «Peripheral Vision Can Influence Eye Growth and Refractive Development in Infant Monkeys,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 46, n. 11, pp. 3965-3972, 2005.
- [32] I. G. Morgan, «Form deprivation and lens-induced myopia: are they different?,» *Ophthalmic Physiol Optometry*, vol. 33, n. 3, pp. 355-361, 2013.
- [33] T. T. Norton, «Effectiveness of Hyperopic Defocus, Minimal Defocus, or Myopic Defocus in Competition with a Myopiagenic Stimulus in Tree Shrew Eyes,» *Investigative Ophthalmology Vision Science*, vol. 47, n. 1, pp. 4687-4699, 2006.
- [34] X. e. a. Zhou, «Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges,» *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. xxx, n. xxx, pp. 1-12, 2017.

- [35] L. Cordain, «An evolutionary analysis of the aetiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia,» *ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA* 2002, vol. 80, n. 1, pp. 125-135, 2002.
- [36] I. Morgan, «How genetic is school myopia?,» *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 24, n. 1, pp. 1-38, 2005.
- [37] L. S. Lim, «Dietary Factors, Myopia, and Axial Dimensions in Children,» *Ophthalmology*, vol. 117, n. 5, pp. 993-997, 2010.
- [38] Seyhan Yazar, «Myopia Is Associated With Lower Vitamin D Status in Young Adults,» *IOVS*, vol. 55, n. 7, pp. 4552-4559, 2014.
- [39] L. Weizhong, «A longitudinal study on the relationship between myopia development and near accommodation lag in myopic children,» *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 28, n. 1, pp. 57-61, 2008.
- [40] J. M. Ip, «Role of Near Work in Myopia: Findings in a Sample of Australian School Children,» *IOVS*, vol. 49, n. 7, pp. 2903-2910, 2008.
- [41] W. N. Charman, «Myopia, posture and the visual environment W Neil Charman,» *Ophthalmic & Physiological Optics*, vol. 31, n. 1, pp. 494-501, 2011.
- [42] J. Wallman, «Might myopic defocus prevent myopia?,» in *Proceedings of the Eighth International Conference on Myopia*, CUNY, New York, NY 10031, 2000.
- [43] D. CZEPITA, «ARE CHILDREN WITH MYOPIA MORE INTELLIGENT? A LITERATURE REVIEW,» *ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS*, vol. 54, n. 1, pp. 13-16, 2008.
- [44] Y. V. Dobryakova, «Participation of muscarinic receptors in memory consolidation in passive avoidance learning,» *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, vol. 74, n. 1, pp. 211-217, 2014.
- [45] H.-J. Lin, «Muscarinic acetylcholine receptor 1 gene polymorphisms associated with high myopia,» *Molecular Vision*, vol. 15, n. 1, pp. 1774-1780, 2009.

- [46] H.-J. Lin, «Muscarinic Acetylcholine Receptor 3 Is Dominant in Myopia Progression,» *IOVS*, vol. 53, n. 10, pp. 6519-6525, 2012.
- [47] G. D. Can, «The Current Management Strategies for Myopia Control in Children: Mini Review,» *Advances in Ophthalmology & Visual System*, vol. 4, n. 6, pp. 1-3, 2016.
- [48] J. J. Walline, «Intervention to slow progression of myopia in children,» pp. 1-115, 18 December 2014.
- [49] N. A. McBrien, «Atropine Reduces Experimental Myopia and Eye Enlargement Via a Nonaccommodative Mechanism,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 34, n. 1, pp. 205-215, 1993.
- [50] A. Chia, «Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2,» *Ophthalmology*, vol. 123, n. 2, pp. 391-399, 2016.
- [51] K. Trier, «Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study,» *J Ocul Biol Dis Inform*, pp. 85-93, 4 November 2008.
- [52] P. Kang, «Peripheral Refraction in Myopic Children Wearing Orthokeratology and Gas-Permeable Lenses,» vol. 88, n. 4, pp. 476-482, 2011.
- [53] H.-J. Lin, «Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia,» *BMC Ophthalmology*, vol. 14, n. 40, pp. 1-8, 2014.
- [54] O. M. & P. S. O. M. M. LANGIS MICHAUD, «MYOPIA CONTROL WITH ORTHO-K Eight elements to take into account when considering orthokeratology for myopia control,» 1 September 2017. [Online]. Available: <https://www.clspectrum.com/issues/2017/september-2017/myopia-control-with-ortho-k>. [Consultato il giorno 2 September 2017].
- [55] Y. Zhong, «Corneal Power Change Is Predictive of Myopia Progression in Orthokeratology,» *Optometry and Vision Science*, vol. 91, n. 4, pp. 404-411, 2014.
- [56] J.-K. Si, «Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis,» *Optometry and Vision Science*, vol. 92, n. 3, pp. 252-257, 2015.

- [57] O. M. F. (. F. F. Langis Michaud, O. M. M. F. Patrick Simard e O. & Rémy Marcotte-Collard, «Defining a Strategy for Myopia Control A systematic approach can help practitioners more effectively implement myopia control into practice.,» 1 March 2016. [Online]. Available: <http://www.clspectrum.com/issues/2016/march-2016/defining-a-strategy-for-myopia-control>. [Consultato il giorno 1 September 2017].
- [58] Y. Sun, «Orthokeratology to Control Myopia Progression: A Meta-Analysis,» *PLoS ONE*, vol. 10, n. 4, pp. 1-9, 2015.
- [59] K. Gifford, «Myopia Profile: Does the risk of fitting OrthoK in kids outweigh the myopia control benefits?,» 2015 May 16. [Online]. Available: <http://www.myopiaprofile.com/does-the-risk-of-fitting-orthok-in-kids-outweigh-the-myopia-control-benefits/>. [Consultato il giorno 2017 September 4].
- [60] B. Evans, «Myopia Profile: My journey into myopia control,» 27 January 2017. [Online]. Available: <http://www.myopiaprofile.com/my-journey-into-myopia-control/>. [Consultato il giorno 5 September 2017].
- [61] J. M. González-Méijome, «Strategies to Regulate Myopia Progression With Contact Lenses: A Review,» *Eye & Contact Lens*, vol. 00, n. 00, pp. 1-11, 2014.
- [62] I. C. D. B. D. O. M. a. K. Z. David A. Berntsen, «Peripheral Defocus and Myopia Progression in Myopic Children Randomly Assigned to Wear Single Vision and Progressive Addition Lenses,» *IOVS*, vol. 54, n. 8, pp. 5761-5770, 2013.
- [63] J. Walline, «Myopia Profile: Vision with Pediatric Bifocal Contact Lens Wear,» 1 March 2017. [Online]. Available: <http://www.myopiaprofile.com/vision-with-pediatric-bifocal-contact-lens-wear/>. [Consultato il giorno 2017 September 4].
- [64] *. C. R. R. M. N. G.-P. A. Q. C. V.-C. J. M. G.-M. Daniela Lopes-Ferreiraa, «Peripheral myopization using a dominant design multifocal contact lens,» *Journal of Optometry*, pp. 14-21, 25 January 2011.

- [65] M.-T. K. S.-S. W. B. M. Y.-Y. S. S.-F. W. L. L. X. P. Z. C. F. Z. a. N. W. Shi-Ming Li1, «Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school-aged children: a meta-analysis,» *Ophthalmic & Physiological Optics*, pp. 51-59, 23 November 2016.
- [66] J. Paune, «Myopia Profile - A Novel Soft Radial Refractive Gradient (SRRG) contact lens for myopia control,» 2016 December 2016. [Online]. Available: <http://www.myopiaprofile.com/a-novel-soft-radial-refractive-gradient-srrg-contact-lens-for-myopia-control/>. [Consultato il giorno 2017 September 5].
- [67] 1. Y. W. Z. Z. X. Y. R. T. B. D. H. C. Jinhua Bao, «Influence of progressive addition lenses on reading posture in myopic children,» *Ophthalmol*, vol. 100, n. 1, pp. 1114-1117, 2016.
- [68] O. F. Richard L. Anderson, «Myopia Prevention and Control Treatment: Bifocal Contact Lenses,» 1 May 2010. [Online]. Available: http://www.myopiaprevention.org/bifocal_contacts.html. [Consultato il giorno 2017 September 5].
- [69] M. D. W. M. Q. W. M. C. M. M. B. P. I. F. F. D. H. C. M. S. M. S. P. H. C. M. F. B. M. Y. Z. M. L. H. M. X. L. M. R. G. M. W. L. M. Y. D. M. Z. J. P. A. Y. P. H. L. M. Q. J. M. Y. Y. M. J. Q. M. P. Jinhai Huang, «Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children,» *Ophthalmology*, vol. 123, n. 4, pp. 697-708, 2016.
- [70] F. K. H. B. Smith T, «Potential lost productivity resulting from the global burden of uncorrected refractive error,» *Bull World Health Organ* , pp. 431-7, 6 June 2009.

Ringraziamenti

Ringrazio la mia famiglia per accompagnarmi sempre nelle sfide della vita.

Ringrazio in particolare mia madre per non aver smesso mai un giorno, nonostante tutto, di essere madre e padre in una persona sola.

