

Istituto di Ricerca
e di Studi in Ottica
e Optometria

**IRSOO - Istituto di Ricerca e di Studi in
Ottica e Optometria - Vinci (FI)**

***Miopia: attività all'aria aperta e azione della vitamina D come fattori
preventivi alla sua insorgenza e progressione***

Candidate: Rachele Ferrari, Michela Mattei

Relatore: Prof. Luciano Parenti

Anno discussione 2016

INDICE

1. Introduzione, Abstract.....	1
2. Introduzione alla miopia: definizione e classificazione.....	2
3. Caratteristiche biometriche dell'occhio miope.....	5
4. Processo di emmetropizzazione: definizione e funzionamento.....	7
5. Fattori di rischio per la miopia:	
5.1 Fattori Genetici.....	9
5.2 Fattori Ambientali.....	12
6. Fattori preventivi per la miopia:	
6.1 Attività all'aria aperta.....	14
6.2 Azione della vitamina D.....	18
7. Discussioni e Conclusioni.....	22

Introduzione:

Questo nostro elaborato si pone come obbiettivo quello di capire, attraverso un'attenta analisi della letteratura, quali possano essere le cause dell'insorgenza e dello sviluppo della miopia, ma soprattutto quali possano essere i fattori preventivi per la stessa.

La miopia, soprattutto negli ultimi decenni, è studiata con un'attenzione sempre crescente, in quanto la sua presenza risulta essere un problema di carattere socio-economico, con ripercussioni a breve e lungo termine.

Per questo motivo, abbiamo scelto di affrontare un percorso che ci permetterà di comprendere a fondo cosa sia la miopia, quali sono i processi oculari legati ad essa e analizzare i fattori ambientali e genetici responsabili della sua comparsa e progressione.

In particolare, porremo l'accento su due aspetti *preventivi*, che risultano essere di interesse sempre più ampio: gli effetti benefici dell'attività all'aria aperta e l'azione della vitamina D sul sistema oculare.

Lo scopo ultimo, è quello di fornire indicazioni utili a garantire uno stato di benessere visivo fin dall'infanzia, pertanto, analizzeremo quali possano essere le azioni che ogni optometrista potrà porre in essere al fine di limitare la progressione della miopia, attraverso un percorso mirato alla diagnosi precoce e al trattamento della stessa.

Parole chiave: *miopia, emmetropizzazione, vitamina D, attività all'aria aperta.*

Abstract:

The aim of our work is to get knowledge of the research, in order to prevent the onset of myopia by working on the risk factors.

In the last decades of the 20th century, the prevalence of myopia has increased so much, that there has been a lot of research focus on this disease, because it is a socio-economic problem and an expensive cost for the health board.

That is why we want to study this eye condition, all the ocular process that lead to myopia and all the possible risk factors, genetic as well as environmental, that cause the onset of myopia.

Two are the preventive factors that we are interested in and on which there is a lot of interest: outdoor activity and the beneficial effect of the vitamin D on the ocular system.

With our work we would like to give advice to optometrists to keep care of the sight in order to prevent the onset and progression of myopia in children, by screening, treatments and to promote a behaviour that reduces the prevalence of myopia.

Keywords: *myopia, emmetropization, vitamin D, outdoor activity.*

Introduzione alla miopia: definizione, classificazione e correzione.

La miopia è un'ametropia a causa della quale i raggi luminosi, provenienti dall'infinito, formano le loro immagini davanti alla retina, anziché focalizzarsi sulla stessa.

Il risultato è uno sfocamento dell'immagine che risulta tanto minore quanto più vicino è l'oggetto da osservare.

La miopia è certamente l'ametropia più studiata, in quanto le problematiche ad essa connesse risultano essere di carattere socio-economico; infatti, seppur ridotta, la miopia crea una forte compromissione dell'efficienza del sistema visivo, con ripercussioni di carattere economico -legate alle attività sanitarie di *screening* e trattamenti della stessa- e sociale -relativo alle performance accademiche e alle possibilità di carriera negate da una assente o errata correzione dell'ametropia-.

Nel corso del tempo sono state date molte definizioni di miopia e sono state fatte altrettante classificazioni.

La definizione che riportiamo, e che riteniamo sia la più completa, è di Atkinson (1944) [Madesani, 2012]:

“La miopia è la condizione refrattiva in cui il fuoco del sistema diottrico oculare si forma prima della retina ad accomodazione completamente rilassata, quindi l'immagine di un oggetto puntiforme, monocromatico, posto sull'asse ottico all'infinito, è nel vitreo e sulla retina si forma dunque un disco di diffusione” [Fig. 1]

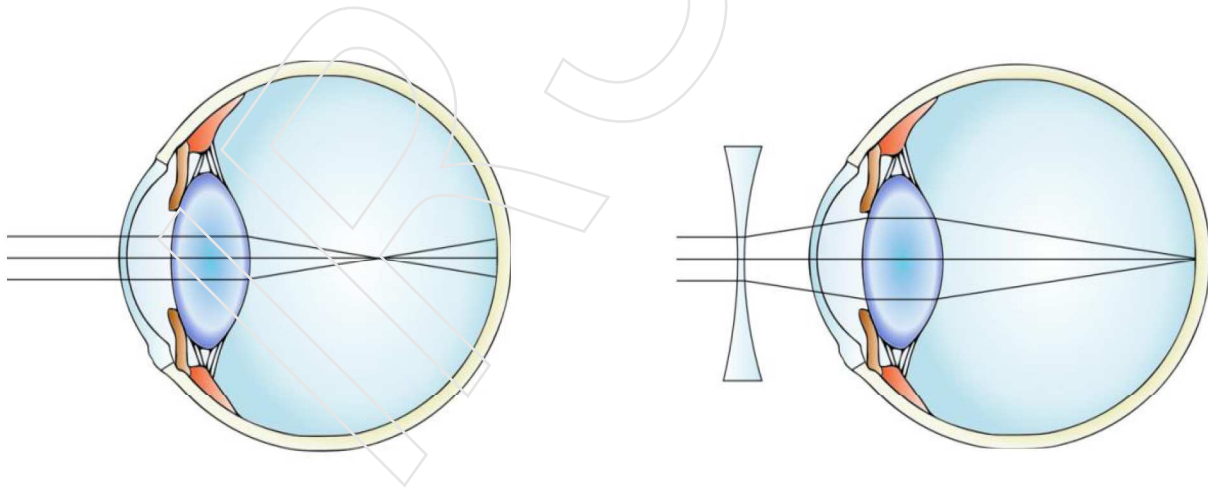


Figura 1: Occhio miope senza e con correzione di una lente negativa.

[<https://en.wikipedia.org/wiki/Myopia>].

Per ciò che riguarda le classificazioni della miopia, abbiamo scelto di proporre quella di McBrien-Barnes (1984) che, oltre ad essere molto attuale, suggerisce tre teorie relative all'eziologia e allo sviluppo della miopia molto vicine al lavoro di ricerca che è in atto in questo ultimo decennio al fine di prevenire e limitare la progressione miopica.

Classificazione in base alla teoria dello sviluppo miopico (McBrien-Barnes, 1984) [Madesani, 2012]

- Teoria statistico-biologica: l'ametropia rappresenta, statisticamente, una normale variazione biologica di una componente fisiologica.
- Teoria dell'uso-abuso: la miopia è vista come un adattamento ad una situazione di uso eccessivo della visione a distanza prossimale.
- Teoria dell'emmetropizzazione: quando il processo di emmetropizzazione è disturbato da un *feed-back* negativo che influenza il processo di messa a fuoco, può presentarsi la miopia.

Una norma generale, che va al di sopra di ogni definizione o classificazione, è che tanto più precoce è l'insorgenza della miopia, tanto maggiore sarà la progressione della stessa.

La sintomatologia soggettiva del miope è principalmente legata alla difficoltà di messa a fuoco per lontano che migliora progressivamente con l'avvicinarsi dell'oggetto osservato.

Esistono però altri segni oggettivi e soggettivi che possiamo incontrare con questo tipo di ametropi: una pupilla piuttosto midriatica che è spesso causa di fotofobia; le cosiddette “zampe di gallina” intorno agli occhi, dovute alla fessurazione continua del miope al fine di migliorare la visione per distanza creando un diaframma naturale con le palpebre (la radice della parola “miopia” deriva dal greco e definisce proprio l'atto di “strizzare” gli occhi); la percezione di miodesopsie su superfici chiare ed uniformi; la tendenza all'exoforia; una possibile astenopia [Madesani, 2012].

L'incidenza della miopia nel mondo sta subendo un incremento tale da raggiungere dimensioni epidemiologiche: negli Stati Uniti e in Europa circa il 50% degli adolescenti è miope, dato che si è raddoppiato se paragonato alla percentuale di giovani miopi presenti quando i loro nonni avevano la loro stessa età.

In Cina il *trend* è ancora più allarmante, raggiungendo punte percentuali tra l'80 e il 90% tra i *teen-agers*, contro il 10-20% di 60 anni fa [Dolgin, 2015] [Graf. 1].

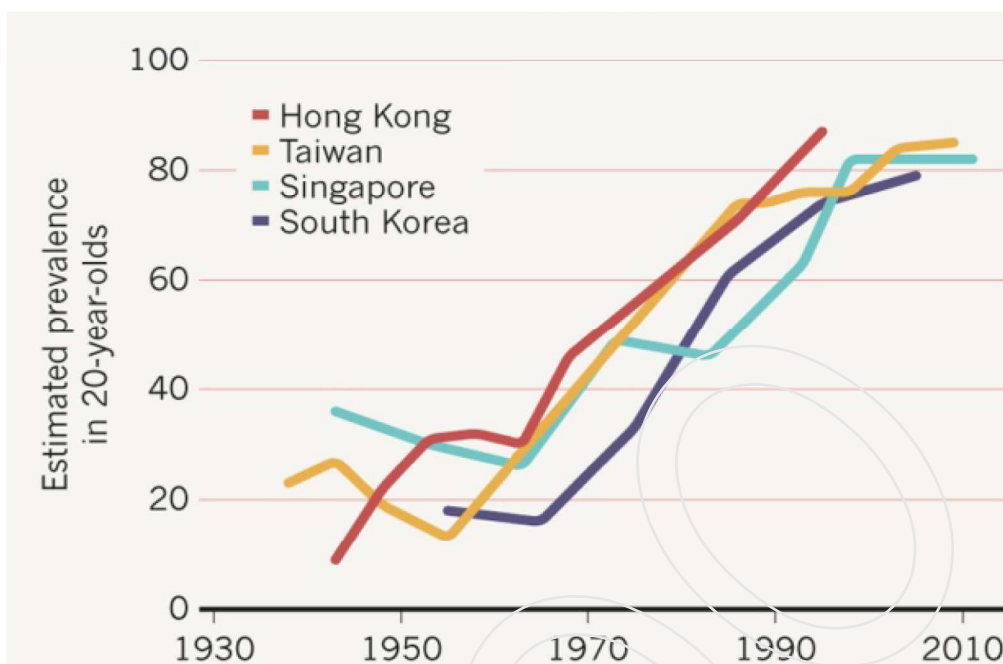


Grafico 1: Incremento della miopia negli adolescenti dal 1930 al 2010 nel sud-est Asiatico
[Dolgin, 2015]

Un ulteriore aspetto da considerare sono le conseguenze a lungo termine che la miopia comporta, in particolare come deprivazione visiva data da cataratta, glaucoma, degenerazioni retiniche e distacchi di retina, problematiche sempre più presenti poiché strettamente connesse alle alte miopie in aumento conseguenti ad un'insorgenza sempre più precoce [Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, et al., 1999].

Caratteristiche biometriche dell'occhio miope

Il nostro bulbo oculare nei primi anni di vita subisce delle modifiche strutturali che portano al suo completo sviluppo anatomico-funzionale.

Durante il primo anno di vita si ha la maggior crescita lineare del bulbo oculare [Larsen 1971].

Il maggior contributo alla lunghezza assiale è dato dalla camera vitrea; la modifica più importante si ha nei primi 2 anni di vita, dove la lunghezza assiale aumenta di 3,8 mm, un ulteriore aumento si ha da 2 a 5 anni di 1,2 mm, ed infine una più lenta crescita fino a 13 anni di circa 1,4 mm.

Anche il cristallino subisce delle modifiche nei primi anni di vita: alla nascita, infatti, è quasi sferico, successivamente tenderà ad aumentare di volume e ad appiattire le sue superfici diminuendo la sua lunghezza assiale.

La camera anteriore subisce a sua volta un aumento che avviene soprattutto nei primi 18 mesi di vita.

Anche la cornea si modifica: partendo da un potere di circa 50 D, arriva a 43 D intorno ad un anno di vita, a causa dell'allungamento del suo raggio di curvatura.

Tutto questo ci fa capire come l'occhio, grazie a stimoli ambientali e a sviluppi cognitivi che avvengono durante la vita extra-uterina, attui dei meccanismi di sviluppo volti a raggiungere uno stato refrattivo emmetropico nell'età adulta.

Il fatto che le maggiori modifiche strutturali a carico dell'occhio avvengano nei primi tre anni di vita, quando ancora un difetto refrattivo difficilmente si instaura, lascia presagire che anche i fattori ambientali abbiano una forte influenza nel processo di emmetropizzazione [Shen Lim L, Chua S, 2015].

Nel caso in cui il bambino, come l'adulto, non sia emmetrope, ma bensì miope, si possono evidenziare delle differenze nelle misure del bulbo oculare.

Nell'occhio miope, anche del bambino, la misura che principalmente devia dal riferimento standard è la lunghezza assiale, che risulta essere maggiore.

Questo dato ha portato molti studiosi a valutare se la lunghezza assiale possa essere un fattore predittivo d'insorgenza di miopia; insieme a questo, è stata analizzata anche l'influenza della refrazione periferica, considerato che sembra essere il maggiore stimolo a modifiche retiniche centrali [Mutti DO, Hoyes JRG, Mitchell L, et al., 2007].

La relazione tra difetto refrattivo e lunghezza assiale è molto stretta, tanto che si può dire che se un bambino presenta un'eccessiva lunghezza assiale rispetto all'età di riferimento e una familiarità con la miopia, avendo entrambi i genitori miopi, ha molte probabilità di sviluppare a sua volta miopia [Zadnik K, Mutti DO, Fusaro RE, et al., 1995].

Gli occhi miopi, oltre ad una maggiore lunghezza assiale, presentano anche una forma del bulbo oculare meno oblata e a volte anche prolata: questo influisce sulla refrazione periferica, che come visto in precedenza è uno degli stimoli maggiori per la retina centrale, creando un *defocus* ipermetropico che, a sua volta, stimola ulteriormente l'accrescimento assiale del bulbo stesso.

Donald O. Mutti et al. [2010] hanno portato avanti uno studio longitudinale dal 1995 al 2003, proseguo dello studio Orinda del 1989, dove sono stati analizzati 605 bambini di età compresa tra 6 e 14 anni, miopi al massimo di -0.75 D su ciascun meridiano, comparati a 374 bambini della stessa età emmetropi, con un vizio refrattivo compreso tra -0.25 D e $+1.00$ D su ciascun meridiano.

Ai bambini presi in esame è stata fatta autorefrattometria con cicloplegico in visione primaria di sguardo e con sguardo ruotato di 30 gradi per determinare la refrazione periferica, ripetendo le misurazioni una volta l'anno per tutti gli anni della ricerca.

Comparando i dati biometrici e refrattivi i ricercatori hanno evidenziato due importanti caratteristiche degli occhi con questa ametropia: una sostanziale modifica delle dimensioni del bulbo oculare, con particolare attenzione alla lunghezza assiale, e un *defocus* periferico ipermetropico maggiore, entrambi riscontrati nell'anno precedente all'insorgenza della miopia.

Processo di emmetropizzazione

Come descritto nel paragrafo precedente, il bulbo oculare subisce delle modifiche strutturali legate alla crescita dello stesso.

L'occhio umano, alla nascita, risulta essere ipermetrope – fatta eccezione per bambini nati prematuri che risultano essere miopi-; con il passare del tempo e con la sua relativa crescita, assistiamo ad un processo detto di emmetropizzazione, attraverso il quale il nostro sistema visivo mira al raggiungimento e al mantenimento dell'emmetropia – assenza di errori refrattivi - .

Lo scopo di questo processo è mantenere un equilibrio tra potere diottrico dell'occhio e lunghezza assiale dello stesso.

Infatti, se da una parte l'occhio aumenta le sue dimensioni assiali, dall'altra aumentano anche i raggi di curvatura dei principali diottri (cornea e cristallino) che perdono quindi potere.

In particolare poniamo l'accento sui cambiamenti del cristallino, rifacendoci agli studi biometrici di Larsen [1971] : durante la crescita del bulbo, esso subisce un allungamento, assottigliamento e conseguente perdita di potere, nella zona equatoriale, mantenendo invariato l'equilibrio tra lunghezze focale e lunghezza assiale del bulbo al fine di mantenere il sistema emmetrope.

L'osservazione di tale allungamento, è stata ripetuta in seguito, suggerendo come questo processo si sviluppi in tutti gli anni che vanno dall'infanzia all'età scolare [Larsen, 1971; Mutti DO, Mitchell GL, Zadnik K, et al., 2005].

Mutti, nel 1996, riassumerà così questo processo: “l'occhio cresce, il cristallino si assottiglia”.

A questo punto ci poniamo due domande:

- Cosa succede se il processo di allungamento del cristallino fallisce?
- Dove dobbiamo ricercare la fonte di questo fallimento?

Se il processo di allungamento e assottigliamento del cristallino dovesse fallire, l'occhio diventerebbe miope, in quanto la crescente lunghezza assiale e il potere del cristallino stesso non permetterebbero alle immagini di focalizzarsi correttamente sulla retina, ed il bulbo risulterebbe con una forma più prolata e meno oblata [Mutti DO, Mitchell GL, Zadnik K, et al., 2005].

Recenti studi, dimostrano come la causa del mancato allungamento e assottigliamento del cristallino sia da ricercarsi nell'insufficiente capacità meccanica del muscolo ciliare: infatti, nei soggetti miopi -bambini e adulti-, tale muscolo risulta essere più spesso, alterando così la sua funzionalità [Oliveira C, Tello C, Leibmann JM, et al., 2005; Mutti DO, Bailey MD, Sinnott LT, 2008].

Durante l'attuazione di questo processo, sembra giocare un ruolo importante la visione periferica e lo sfocamento retinico.

Il defocus ipermetropico, al quale è sottoposto un occhio alla nascita, è da stimolo alla crescita assiale del bulbo per raggiungere il fuoco corretto, come è stato comprovato da studi su animali [Manss F, Parel JM, Denham D, et al., 2007].

Il *defocus*, che inizialmente è uno stimolo alla crescita naturale del bulbo, si trasforma in causa dell'allungamento assiale eccessivo nell'occhio miope; è stato inoltre dimostrato come negli occhi dove insorge precocemente la miopia, nell'anno precedente l'insorgenza, si abbia un accrescimento assiale del bulbo tre volte superiore agli occhi emmetropi.

I dati biometrici riportati in seguito dimostrano come il cristallino risulti più spesso e ci sia una maggiore lunghezza assiale negli occhi miopi [Tab. 1].

	Higher Myopes (<i>n</i> = 81; SE ≤ -3.0 Diopters)	Lower Myopes (<i>n</i> = 244; -3.0 < SE ≤ -0.5 D)	Nonmyopes (<i>n</i> = 680; SE > -0.5 D)	<i>P</i> ^a
Cylinder (D)	1.1 (1.0, 1.3)	0.9 (0.8, 1.0)	0.6 (0.5, 0.6)	<0.001
Axial length (mm)	24.81 (24.67, 24.96)	23.76 (23.68, 23.85)	22.99 (22.94, 23.05)	<0.001
Anterior chamber depth (mm)	3.73 (3.67, 3.79)	3.72 (3.68, 3.75)	3.61 (3.59, 3.63)	<0.001
Lens thickness (mm)	3.42 (3.38, 3.46)	3.44 (3.42, 3.46)	3.47 (3.46, 3.48)	0.015
Vitreous chamber depth (mm)	17.65 (17.51, 17.80)	16.60 (16.52, 16.68)	15.92 (15.87, 15.97)	<0.001
Average corneal radius of curvature (mm)	7.67 (7.62, 7.72)	7.71 (7.68, 7.74)	7.76 (7.75, 7.78)	<0.001
AL/CR ratio	3.23 (3.22, 3.25)	3.08 (3.07, 3.09)	2.96 (2.96, 2.97)	<0.001

Tabella 1: "Variazione dei parametri biometrici negli occhi dei bambini miopi e non".

Misure di cilindro (D), lunghezza assiale (mm), profondità della camera anteriore (mm), spessore del cristallino (mm), profondità della camera vitreale (mm), raggio di curvatura corneale (mm), rapporto tra lunghezza assiale e raggio di curvatura corneale, valori messi a confronto in bambini che presentano alta miopia, bassa miopia e non miopi.

[Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al., 2002]

In studi su neonati nei primi mesi di vita, dove inizia a svilupparsi l'accomodazione e le modifiche di accrescimento sono più incisive, è stato dimostrato che dove c'è una buona risposta accomodativa si raggiunge prima l'emmetropizzazione, esponendo così l'occhio ad un basso valore di *defocus*; questo dato lascia ipotizzare che la risposta accomodativa giochi un ruolo importante nel processo d'emmetropizzazione, forse anche più del *defocus* ipermetropico, quindi si torna al ruolo fondamentale del muscolo ciliare per una corretta risposta accomodativa agli stimoli visivi dell'ambiente esterno [Mutti DO, 2010].

E' quindi indispensabile che tutte le componenti oculari lavorino in maniera concomitante e simultanea in tutte le fasi del processo di emmetropizzazione, poiché solo così sarà possibile raggiungere l'emmetropia e auspicarne il mantenimento.

Fattori di rischio per la miopia: GENETICI

Da sempre, la componente ereditaria è considerata un fattore di rischio importante per l'insorgenza e lo sviluppo della miopia.

Le ricerche effettuate nel corso degli anni, hanno cercato di individuare quanto effettivamente tale componente incidesse sull'insorgenza della miopia e quanto, invece, fosse legato a fattori ambientali esterni.

Molto è espresso in letteratura sull'ereditarietà degli errori refrattivi, e spesso è considerata una variabile molto rilevante, che va da percentuali di 0,8 a quasi 1,0 [Teikari JM, Kaprio J, Koskenvuo MK, et al., 1988; Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al., 2006].

Un importante studio effettuato da Mutti DO, Jones LA, Sinnott LT, et al. [2007], descrive in termini statistici come l'avere genitori miopi possa influire sull'insorgenza della miopia stessa: un tasso di miopia dello 2,05 cresce fino al 4,92 se da avere un solo genitore miope si passa ad averne due.

Altre evidenze statistiche ci vengono fornite da Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. [2007] dove le probabilità di miopia vanno da 7.6, 14.9, a 43.6 se i genitori sono non-miopi, uno solo lo è o lo sono entrambi.

Sono stati condotti anche studi di genere [Mutti DO, Twelker JD, Zadnik K, et al., and the Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group, 2010], dove lo scopo era capire chi dei due genitori concorresse in maniera preponderante, a livello genetico, sui caratteri legati all'ametropia refrattiva.

E' stato riscontrato che, tra i soggetti presi in esame diventati miopi, il 46,4% ha avuto madri miopi e il 38,3% ha avuto padri miopi ; tra i bambini che non sono diventati miopi , il 37,4 % ha avuto madri miopi e il 33,4 % ha avuto padri miopi.

Nello stesso studio, per comprendere più a fondo quanto fosse rilevante il genere nella componente ereditaria, sono state considerate anche 109 famiglie dove un solo genitore era miope: l'età di insorgenza e lo sviluppo della miopia sono risultati simili sia nel gruppo con solo la madre miope, che in quello con solo il padre miope, pertanto non è stata accertata una componente maggiore di genere.

Sembra essere rilevante il legame che intercorre tra quoziente intellettivo (QI) e miopia: è stato infatti evidenziato come, ad un alto risultato ai test del QI non verbale, corrispondano valori più alti di miopia.

Nell'intento di valutare la correlazione tra intelligenza e miopia, venne effettuata una ricerca [Saw SM, Tan SB, Fung D, et al., 2004] su 1204 bambini cinesi di età compresa tra i 10 e 12 anni, i quali

sono stati sottoposti a autorefrattometria e alla misurazione dei parametri biometrici oltre che la valutazione del QI.

Dalla comparazione di questi dati è emerso che a livelli più elevati di miopia corrispondono risultati più alti al test QI, ma questa relazione resta ancora da approfondire.

Ad ogni modo, proponiamo due mappe topografiche che mostrano la distribuzione della miopia e del QI nel mondo e, se comparate, sottolineano la corrispondenza di questi due fattori [Figg. 2-3]

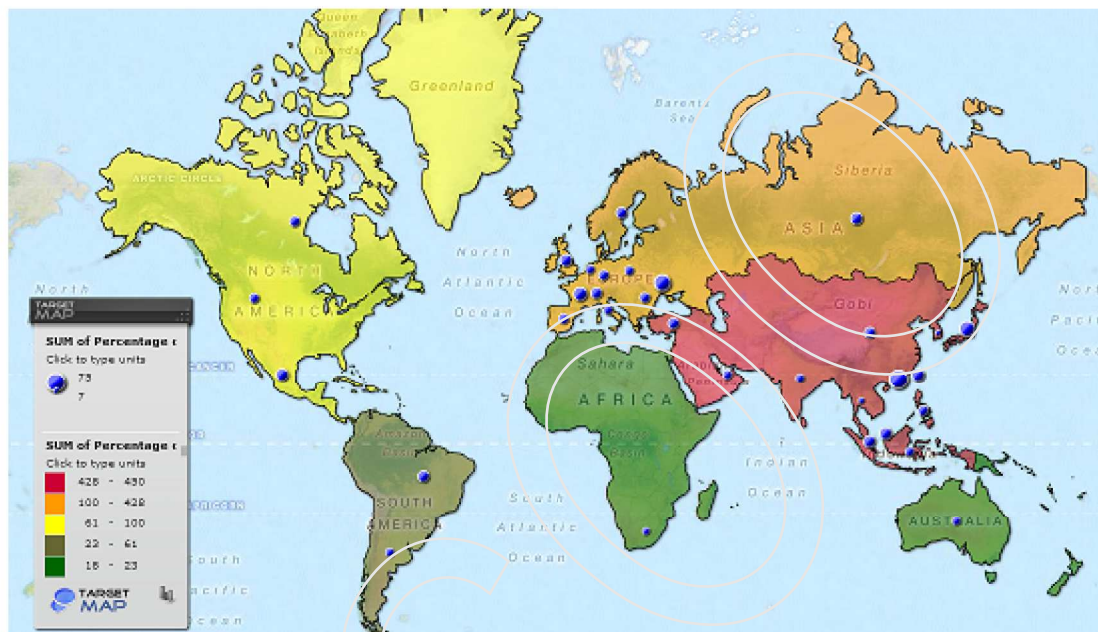


Figura 2: mappa topografica per la distribuzione della miopia [<http://www.targetmap.com/>]

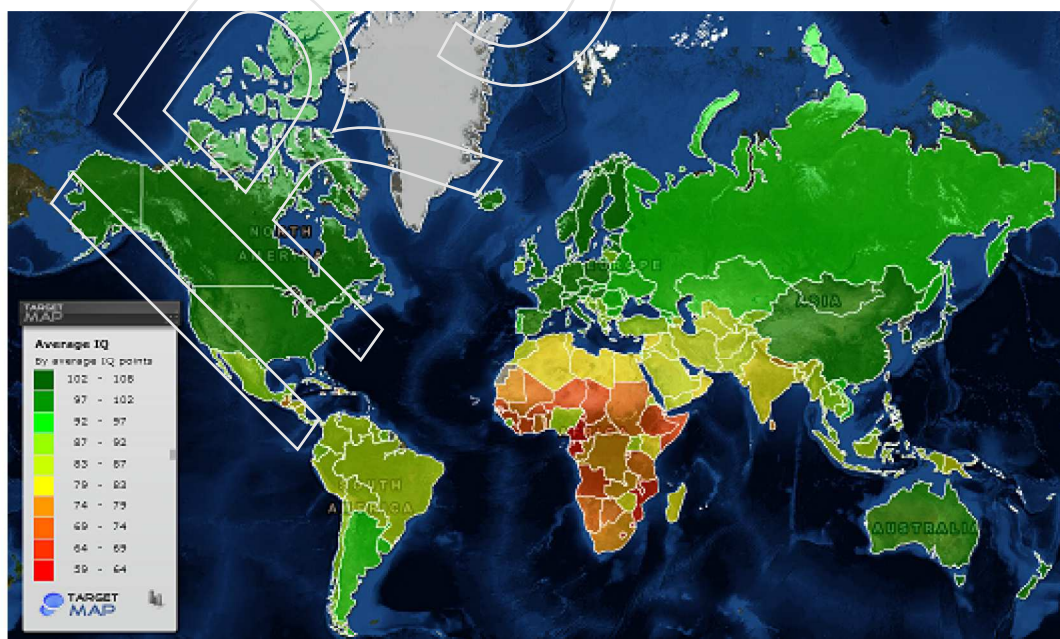


Figura 3: mappa topografica per la distribuzione del QI [<http://www.targetmap.com/>]

Negli anni più recenti, è stata introdotta la genetica molecolare per lo studio e la classificazione della miopia e, dal 1998 sono stati evidenziati diversi loci -posizioni di un gene o di un'altra sequenza significativa all'interno di un cromosoma- (circa 18) al fine di determinare quali fossero correlati ai geni responsabili per l'insorgenza e lo sviluppo della miopia come quelli che controllano strutture proteiche e le loro funzioni, come il collagene tipo II, la funzione mitocondriale, il fattore di crescita e organizzazione oculare [Guggenheim JA, Metlapally R, Li YJ, et al., 2009; Han W, Yap MK, Wang J, et al., 2006; Yanovitch T, Li YJ, Metlapally R, et al., 2009; Andrew T, Maniatis N, Carbonaro F, et al., 2008].

Al contrario di quanto detto fino ad adesso, ricercatori come Jacobi e Pusch [2010] sostengono che l'ereditarietà dei caratteri sia solo una piccola componente legata all'eziologia dell'errore refrattivo e che siano i fattori ambientali il vero e proprio elemento costituente della miopia.

Fattori di rischio per la miopia: AMBIENTALI

L'incidenza della miopia patologica è in aumento come l'insorgenza precoce, per questo è importante identificare i fattori di rischio oltre a quelli genetici, che risultano essere importanti, ma che si sospetta non essere unica causa.

Numerosi studi sono stati fatti analizzando gruppi di bambini in età scolare, con lo scopo di identificare quali siano i fattori ambientali che maggiormente influenzano l'insorgenza della miopia o ne incentivano la progressione.

Gli studi portati avanti negli ultimi anni cercano di monitorare lo stato refrattivo dei bambini esaminati e l'evoluzione dei parametri biometrici, ma cercano anche di indagare lo stile di vita di questi ragazzi in modo da vedere se qualche fattore può essere rilevante ai fini preventivi.

Per questo viene chiesto alle famiglie di compilare questionari mirati ad indagare lo stato socio-economico della famiglia di provenienza, i primissimi anni di vita dei bambini (ad esempio allattamento al seno o livello d'illuminamento dell'ambiente durante le ore di sonno), abitudini extrascolastiche dei bambini, tempo impiegato in attività all'aria aperta, tempo impiegato in attività da vicino, livello d'istruzione dei genitori e familiarità con la miopia, ovvero se uno dei genitori od entrambi sono miopi.

L'aspetto sicuramente più difficile da indagare è il carico di lavoro da vicino che questi bambini svolgono nelle ore extrascolastiche, in quanto è difficile quantificarlo in termine di ore, per questo ogni studio ha cercato di porre numerose domande volte a capire con più precisione possibile come determinare questo tempo, purtroppo non riuscendo pienamente nell'intento a causa di molteplici problematiche, tra le quali anche semplicemente la compilazione parziale dei questionari proposti ai genitori.

Uno studio sui bambini dell'Irlanda del Nord [O'Donoghue L, Kapetanankis VV, McClelland JF, et al., 2014] ha coinvolto ragazzi provenienti da 15 scuole diverse, anche per livello di preparazione accademica (alcune prevedono test di ammissione rispetto alle altre); questo presuppone che i bambini che frequentano una scuola selettiva abbiano avuto, negli anni precedenti la ricerca, un carico di studio individuale maggiore per poter raggiungere i prerequisiti iniziali.

Lo studio di Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al. [2002] , invece, ha aggiunto alle domande del questionario il numero di libri letto alla settimana da parte dei ragazzi partecipati all'indagine, anche questo nell'intento di valutare il carico di attività da vicino di questi bambini.

Anche Saw ha impostato lo studio su una selezione di bambini provenienti da due scuole classificate diversamente come qualità accademica: una che si trova tra le prime venti di Singapore

e l'altra tra le ultime venti.

In entrambi gli studi emerge in maniera evidente come l'attività da vicino non sia statisticamente rilevante, ciononostante, Saw evidenzia la relazione che intercorre tra i bambini con alta miopia e una media alta di libri letti settimanalmente [Tab. 2].

	Higher Myopes (<i>n</i> = 81)	Lower Myopes (<i>n</i> = 244)	Nonmyopes (<i>n</i> = 680)	Total (<i>n</i>)
Books read per week (<i>n</i>)*				
Mean $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 5.8	2.6 $\pm$ 2.5	2.5 $\pm$ 2.2	1,005
Median (range)	3.0 (0, 50)	2.0 (0, 20)	2.0 (0, 20)	
<i>P</i>		<0.001		
Reported reading in hours per day (<i>n</i>)*				
Mean $\pm$ SD	2.8 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 1.3	981
Median (range)	2.7 (0.3, 5.6)	2.0 (0, 6.5)	2.3 (0, 8)	
<i>P</i>		<0.001		
Reported diopter hours (<i>n</i>)*				
Mean $\pm$ SD	10.3 $\pm$ 4.0	9.0 $\pm$ 4.4	9.3 $\pm$ 4.8	957
Median (range)	10.1 (1.8, 25.4)	8.4 (0, 34)	8.6 (0, 30.1)	
<i>P</i>		0.08		
Computer use (%)†				
Yes	10.0	24.4	65.6	404
No	5.4	24.3	70.3	582
<i>P</i>		0.03		
Tuition classes (%)†				
Yes	10.0	23.5	66.5	424
No	5.7	25.2	69.1	561
<i>P</i>		0.05		

Tabella 2: "Comparazione attività da vicino e incidenza miopia".

Incidenza di alta miopia, bassa miopia e non miopia, in relazione alle differenti attività da vicino quali libri letti alla settimana, ore di lettura al giorno, "diopter hours" (variabile calcolata dai ricercatori per mezzo di dati precedentemente acquisiti), uso del computer e lezioni private extrascolastiche.

[Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al., 2002]

Anche nello studio irlandese non emerge una relazione statisticamente significativa tra tempo impiegato in attività da vicino e incidenza della miopia, anche se sembra esserci una timida relazione tra bambini che frequentano scuole selettive e un maggiore predisposizione allo sviluppo della miopia.

Il dato che invece in numerosi studi, come anche in questi citati, sembra essere significativo e meritevole di approfondite indagini, è il tempo trascorso all'aria aperta, in quanto sembra incidere positivamente sulla minor progressione della miopia se relazionato alla progressione in bambini che hanno una vita più sedentaria.

Fattori preventivi: attività all'aria aperta

Uno dei più rilevanti fattori di prevenzione per la miopia è sicuramente l'attività all'aria aperta.

Numerosi studi, effettuati su bambini e ragazzi di età compresa tra i 6 e i 14 anni, hanno evidenziato gli effetti benefici dell'attività *outdoor*.

Gli studi partono da presupposti di ricerca diversi: nel corso del tempo sono stati analizzati e scartati diversi fattori che potessero incidere con l'insorgenza e lo sviluppo miopico, ma alla fine, solo l'attività all'esterno sembra apportare un reale beneficio.

Uno studio denominato *ROC Program* [Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al., 2013] ha empiricamente dimostrato che passare del tempo all'aria aperta fosse un fattore preventivo; questa ricerca prevede l'osservazione dell'insorgenza e della progressione miopica tra studenti di età compresa tra i 7 e gli 11 anni provenienti da due scuole della medesima area urbana di Taiwan: una scuola funziona da gruppo di riferimento, mentre all'altra è stato chiesto di attuare un programma che prevedesse più ricreazioni all'aria aperta durante le ore scolastiche.

Ai ragazzi del *ROC Program* venivano imposti 80 minuti giornalieri da trascorrere all'aria aperta, suddivisi in 3 ricreazioni di 10-20-10 minuti ciascuna, sia la mattina che il pomeriggio.

Ciò che emerge è che i ragazzi partecipanti al programma hanno una netta riduzione di insorgenza di miopia rispetto ai coetanei della scuola di riferimento, pertanto, l'attività all'aria aperta risulta essere un fattore preventivo per la miopia [Graf 2].

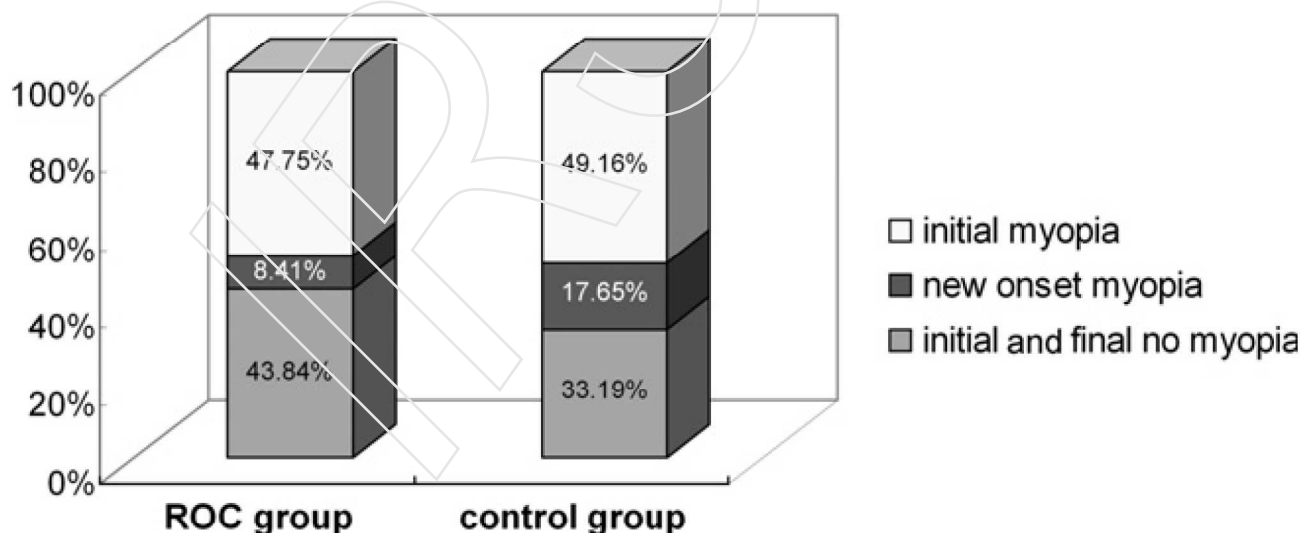


Grafico 2: Differenza di incidenza della miopia tra gruppo studenti *ROC Program* e gruppo studenti di riferimento.

[Wu PC, Tsai CL, Wu HL, et al. 2013]

L'attenzione che è stata dedicata agli studi relativi all'attività all'aria aperta è da attribuire alla diversa concentrazione di progressione miopica che incontriamo nei diversi periodi dell'anno: indipendentemente dalle regioni geografiche prese in esame, emerge un rallentamento dello sviluppo miopico nelle stagioni estive, dove si presuppone si passi più tempo all'aperto.

Da qui nasce uno studio effettuato in Danimarca [Cui D, Trier K, Ribel-Madsen SM, 2013] dove l'escursione tra le ore di luce e buio varia notevolmente durante l'anno -passando da un minimo di 7 ore di luce nel mese di dicembre ad un massimo di 17,5 a giugno- e dove la stagionalità -caldo/freddo- non risulta essere un fattore predominante per la ricerca, imputando i risultati solo all'azione della luce.

L'intento dello studio è quello di evidenziare come l'esposizione alla luce possa influire sull'allungamento assiale del bulbo, sulla progressione della miopia e sul potere corneale.

Le analisi biometriche finali accreditano i presupposti iniziali: la luce rallenta il processo di allungamento assiale del bulbo e limita la progressione miopica.

Questo studio si basa sul presupposto che, con una quantità maggiore di ore di luce, ci sia una predisposizione a passare più tempo all'aperto; infatti, i soggetti non sono stati sottoposti ad alcun tipo di questionario volto ad indagare e quantificare le ore trascorse all'esterno.

In linea generale, per qualsiasi studio effettuato, il dato più difficile da ottenere è stato quantificare le ore trascorse all'aria aperta, in quanto questo è ricercato tramite questionari compilati dai soggetti presi in esame e dai loro genitori e pertanto risulta essere molto soggettivo.

Per ovviare a questa problematica di indagine, è stata condotta una ricerca che si basasse su analisi oggettive come l'acquisizione di dati biometrici comparabili: da qui nasce lo studio volto a identificare un marcatore oculare oggettivo dato dall'esposizione alla luce del sole [Yazar S, McKnight CM, Sherwin JC, et al., 2014] [Fig. 4].

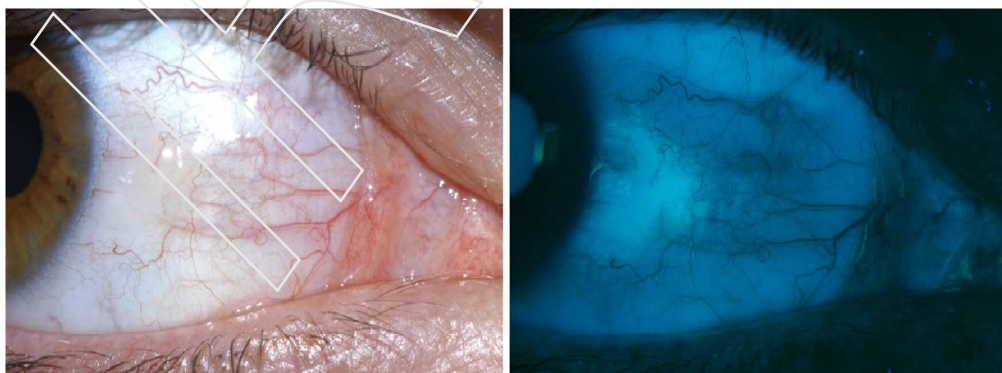


Figura 4: Fotografia congiuntivale di un adolescente. Fotografia a colori della congiuntiva nasale (sinistra); fotografia a ultravioletti dell'autofluorescenza congiuntivale dello stesso occhio che mostra un'area danneggiata dal sole (destra). [Yazar S, McKnight CM, Sherwin JC, et al. 2014]

Attraverso fotografie ad ultravioletto di alta risoluzione della congiuntiva nasale e tempiale ottenute tramite una fotocamera digitale (Nikon D100) e analizzate con Adobe Photoshop, i ricercatori hanno quantificato l'ampiezza dell'area di autofluorescenza congiuntivale derivata dall'esposizione ai raggi solari.

I risultati di questo studio dimostrano come una maggiore esposizione ai raggi solari determini un'area di autofluorescenza più vasta; inoltre, comparando le ametropie dei soggetti e l'ampiezza di questo biomarcatore oculare, è emerso che esiste una relazione inversamente proporzionale con l'incidenza di miopia [Graf. 3].

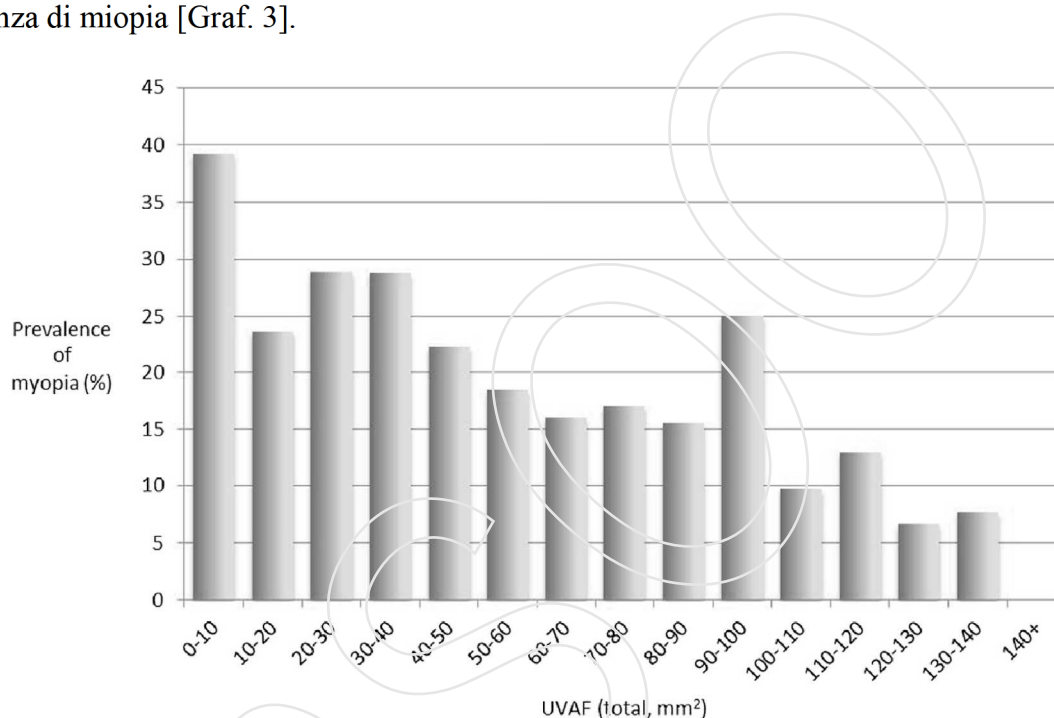


Grafico 3: Relazione tra l'ampiezza dell'autofluorescenza congiuntivale e l'incidenza miopica.

Sulle ordinate incontriamo l'area di autofluorescenza congiuntivale da esposizione a UV in millimetri quadrati (mm²), sulle ascisse l'incidenza della miopia in percentuale (%).

[Yazar S, McKnight CM, Sherwin JC, et al., 2014]

Questi dati permangono tali, indipendentemente dalla compensazione del difetto visivo tramite lenti oftalmiche o a contatto, che spesso presentano sistemi di *UV-blocking*.

Come suggerito precedentemente, i ricercatori sottopongono i soggetti in esame a questionari volti ad indagare le abitudini di vita e i molteplici fattori che possano influenzare l'insorgenza e la progressione della miopia.

Per molto tempo, la visione prossimale è stata ritenuta la principale causa eziologica di questa ametropia [Curtin BJ, 1985]: lo sforzo accomodativo richiesto per la visione da vicino si pensava potesse portare ad una miopizzazione, nel tentativo di ricercare una zona di comfort durante questo

tipo di attività [Saw SM, Carkeet A., Chia KS, et al., 2002; Mutti DO, Mitchel GL, Moeschberger ML, et al., 2002].

In realtà, molti studi, mirati all'identificazione della relazione tra questi due fattori sopra citati, non hanno portato a evidenze statisticamente valide che possano avvalorare questa tesi.

In particolare, uno studio effettuato su ragazzi australiani [Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al., 2008], della scuola primaria e secondaria di primo grado, ha comprovato statisticamente che la quantità di lavoro da vicino ha un'influenza molto limitata sull'insorgenza della miopia rispetto ad altri fattori, in particolare le ore passate all'aria aperta.

Difatti, emerge con forza che chi passa molto tempo all'aria aperta riduce la prevalenza miopica anche in relazione a chi passa molto tempo in attività da vicino [Graf. 4]

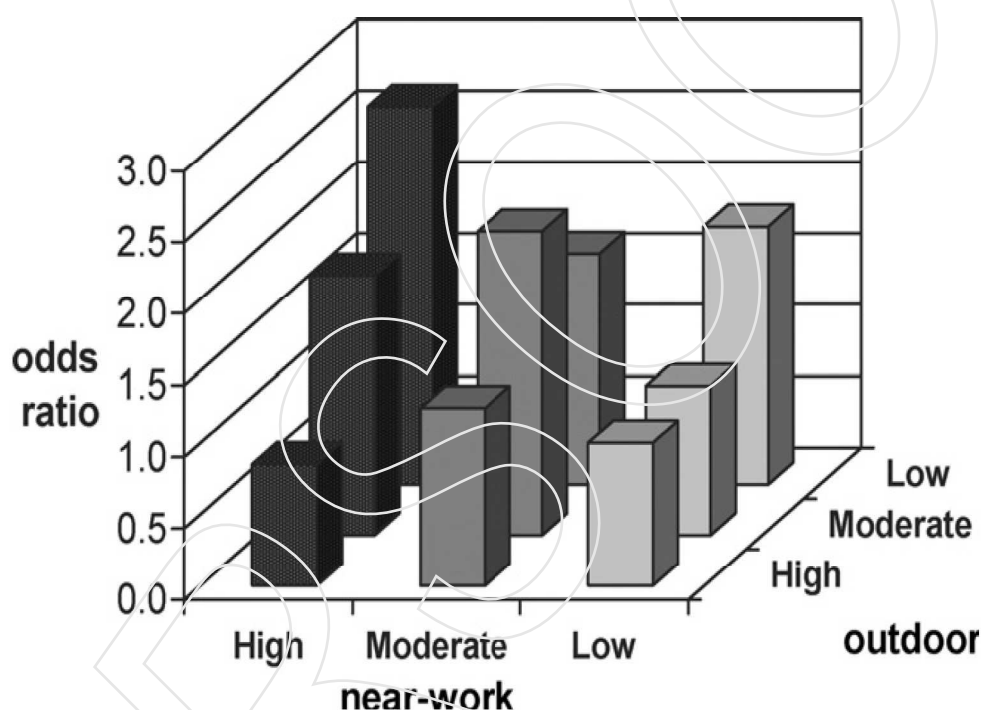


Grafico 4: Diagramma a barre che compara l'incidenza della miopia in relazione sia all'attività da vicino (alta, moderata, bassa), sia al tempo trascorso all'aria aperta (alto, moderato, basso).

[Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al., 2008]

In conclusione, possiamo asserire che stare all'aria aperta, indipendentemente dall'attività svolta, è l'unico fattore preventivo per la miopia, pertanto il vero beneficio è da attribuire all'azione della luce solare.

Fattori preventivi: azione della Vitamina D

La vitamina D è una vitamina liposolubile e può essere ottenuta da due fonti: nutrizionale e produzione localizzata nella pelle [Reins RY, McDermott AM, 2014].

La Vitamina D si trova nel nostro sangue in due diverse forme: $25(\text{OH})\text{D}_2$ e $25(\text{OH})\text{D}_3$, rispettivamente Vitamina D2 e D3.

La Vitamina D2 si acquisisce attraverso il cibo, mentre la D3 è prodotta dal nostro organismo attraverso l'esposizione ai raggi solari [Holick MF, 2007], in particolare gli UVB (290-315 nm) attivano una forma di colesterolo presente nella pelle e lo convertono in vitamina D; per questo motivo, i livelli di Vitamina D3 nel sangue, sono stati utilizzati come biomarcatori della quantità del tempo passato all'esterno [Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, et al., 2014].

L'attivazione vera e propria della Vitamina D, nelle sue due componenti, avviene nel fegato e nei reni [Reins RY, McDermott AM, 2015].

La Vitamina D, una volta attivata, ha le proprietà di un vero e proprio ormone: infatti, nonostante il suo ruolo principale sia quello di aiutare il calcio a fissarsi nelle ossa, diversi studi hanno anche dimostrato che i suoi recettori sono presenti in tutti gli organi per cui questa vitamina è in grado di agire in altri distretti quali muscoli, occhi, cuore, polmoni, o sulla proliferazione cellulare. [Fig. 5]

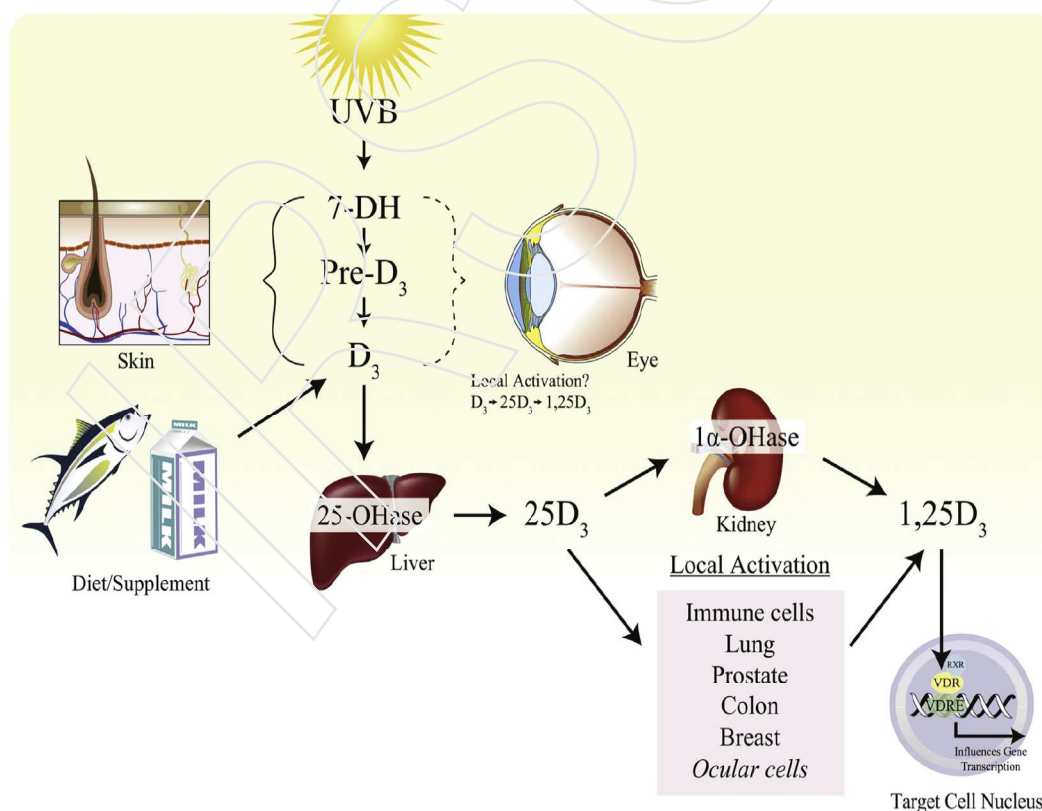


Figura 5: Produzione e attivazione della Vitamina D3 a seguito dell'azione dei raggi UVB.

[Reins RY, McDermott AM, 2015]

Considerata la relazione che intercorre tra la luce solare e la produzione di vitamina D₃, i ricercatori hanno voluto valutare se i benefici dovuti al tempo trascorso all'aria aperta sull'insorgenza della miopia fossero da imputare all'azione della Vitamina D₃.

Da qui nascono numerosi studi, che non solo testano un ampio numero di soggetti, ma comprendono diverse etnie: americana [Mutti e Marks, 2011], coreana [Choi et al., 2014] e australiana [Yazar et al, 2014].

In particolare lo studio condotto da Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al. [2014] su 946 soggetti, che partecipavano ad un progetto ventennale denominato *Western Australian Pregnancy Cohort Study*, ricerca la relazione che intercorre tra i livelli di Vitamina D₃ nel sangue e l'incidenza di miopia.

I soggetti sono stati sottoposti, oltre alle analisi del sangue, ad esami oftalmologici, alla *CUVAF* (misurazione dell'area di autofluorescenza congiuntivale) e a questionari soggettivi su stile di vita e familiarità con la miopia.

Lo studio mira all'acquisizione dei livelli di 25(OH)D₃ nel sangue, dato che viene comparato con gli altri precedentemente ottenuti; da questa comparazione è emerso che esiste un rapporto inversamente proporzionale tra i livelli di concentrazione della 25(OH)D₃ e miopia, e direttamente proporzionale con l'area di autofluorescenza congiuntivale [Graf. 5].

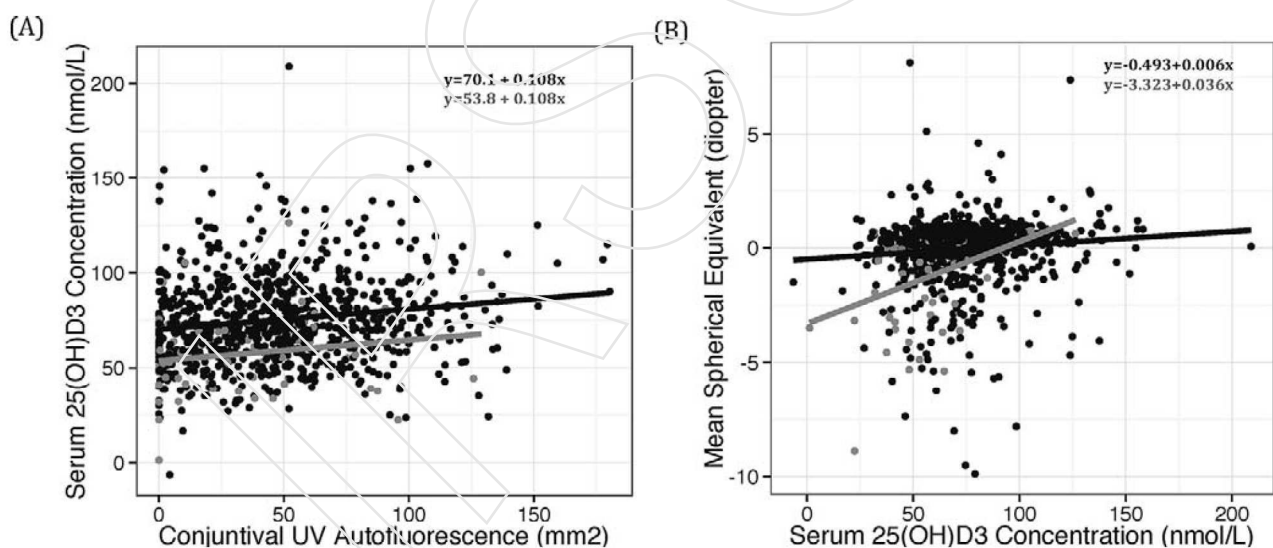


Grafico 5: relazione lineare tra concentrazione di 25(OH)D₃ e CUVAF (A) ed errore refrattivo (B) -
linea nera popolazione nord europea; linea grigia popolazione est asiatica.

[Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al., 2014]

I ricercatori hanno identificato un *target* di riferimento che consentisse di stabilire quando i livelli di 25(OH)D₃ fossero più o meno sufficienti a garantire l'assenza o una limitata incidenza della miopia: una concentrazione ≥ 75 nmol/L è "sufficiente", da 50 a 74.9 nmol/L è "insufficiente" e < 50 nmol/L è "deficitaria" [Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al., 2011].

La conclusione di questo studio sottolinea la significativa correlazione tra bassi livelli di Vitamina D₃ e alta miopia, ma è ancora da investigare se l'alta concentrazione di 25(HO)D₃ sia un fattore preventivo per l'insorgenza della miopia.

Anche lo studio di Choi JA, Han K, Park YM et al. [2014] indaga la relazione tra l'errore refrattivo, in adolescenti coreani, e i livelli di concentrazione plasmatica di 25- *Hydroxyvitamin D*.

I risultati confermano le previsioni: i ricercatori infatti affermano che a bassi livelli di Vitamina D corrispondono alte miopie.

L'aspetto interessante dello studio riguarda l'intuizione di Choi di comparare gli esami della sua ricerca con i risultati di un'indagine sulla popolazione coreana, che evidenzia tra i giovani un'insufficienza di Vitamina D (< 20 ng/mL) del 55.9% [Choi HS, Oh HJ, Choi H, et al., 2008]: dato che, la Corea ha raggiunto un tasso di incidenza della miopia tra gli adolescenti del 96,5% [Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D., 2012], Choi ipotizza che sia proprio il basso tasso di Vitamina D la causa di questo enorme incremento dell'ametropia.

Nonostante la corrispondenza trovata negli studi di Yazar e Choi, Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, et al. [2014] non ritengono opportuno correlare la Vitamina D e la miopia, in quanto, attraverso le loro ricerche, non riescono a trovare una relazione univoca e indipendente tra questi due fattori.

Lo studio, infatti, mette in relazione diversi fattori come tempo trascorso all'aria aperta, familiarità con la miopia, libri letti, età, sesso, etnia e livelli di concentrazione plasmatica di Vitamina D -distinguendo le due componenti D₂ e D₃-.

Volendo capire se gli indiscussi effetti benefici di stare all'aria aperta fossero da imputare ad alti livelli di 25- *Hydroxyvitamin D*, i ricercatori hanno messo in relazione i dati in loro possesso seguendo dei passi gradualmente ed escludendo, in fase iniziale, i livelli di Vitamina D, che hanno inserito solo successivamente e separatamente.

Ciò che è emerso, è che sia la Vitamina D₂ che la D₃ non alterano i risultati precedentemente ottenuti.

Essendo la Vitamina D₃ prodotta dal nostro organismo tramite l'esposizione della pelle ai raggi UVB, risulta difficile per Guggenheim e i suoi collaboratori scindere il fattore "tempo speso all'aria aperta" dal fattore "livello di Vitamina D₃" per evidenziare una relazione univoca con l'incremento della miopia, tanto che anche lo studio suggerisce un approfondimento della relazione tra

concentrazione plasmatica di Vitamina D2 e miopia, in quanto la D2 è assunta tramite l'alimentazione.

Inoltre, nello studio, stabilendo di non aver trovato una relazione forte e indipendente da altri fattori tra livelli di Vitamina D nel sangue e incidenza della miopia, Guggenheim lascia aperta l'ipotesi che gli effetti benefici dello stare all'aria aperta siano dovuti all'azione dei raggi solari come stimolatori di produzione di dopamina retinica, la quale sembra essere responsabile del rallentamento della crescita assiale del bulbo.

Questo effetto della dopamina sull'accrescimento del bulbo oculare è stato comprovato da studi su animali.

I pulcini presi in esame [Cohen Y, Peleg E, Belkin M, et al., 2012] sono stati sottoposti ad una privazione visiva tramite annebbiamento, che ha come conseguenza un'insorgenza di miopia con allungamento del bulbo oculare.

Durante lo studio, le cavie vennero esposte alla luce per 3 ore al giorno ottenendo una limitazione dell'allungamento assiale del bulbo; tale limitazione fu evidente anche quando le cavie, benché fossero state tenute 3 ore al buio completo, ricevettero iniezioni di dopamina.

Da qui, l'evidenza che la dopamina può agire come inibitore della crescita oculare e che l'esposizione alla luce abbia azioni benefiche sul sistema visivo.

Discussioni e Conclusioni

Come da nostro obbiettivo, il percorso di revisione fatto attraverso la letteratura ci ha permesso di analizzare tanti aspetti importanti e diversi tra loro, ognuno relativo alla prevenzione e alla limitazione della miopia.

Molte sono state le tesi fatte nel corso dei decenni, alcune delle quali hanno trovato conferma grazie anche ai più recenti metodi di indagine, altre, a causa proprio di questi ultimi, sono state confutate.

Abbiamo posto l'accento su quanto sia importante la prevenzione, evidenziando i due aspetti che maggiormente interessano il panorama delle ricerche optometriche: il trascorrere tempo all'aperto e l'azione che la Vitamina D ha sul nostro organismo.

Se da una parte risulta indiscusso il beneficio del tempo *outdoor*, benché sia stato complesso quantificare il "quanto" attraverso i questionari d'indagine a cui sono stati sottoposti i vari soggetti delle ricerche, rimane ancora da indagare il reale motivo di questo suo effetto benefico e, in particolare, come agisce la luce sul nostro sistema visivo.

In parte questo percorso è già stato compiuto, analizzando i livelli ematici di Vitamina D e i livelli di dopamina retinica, essendo la luce solare fattore stimolante per la produzione di questi due ormoni.

Ad oggi, rimane ancora incompiuta la ricerca di un rapporto univoco tra i livelli di Vitamina D e miopia.

Se i ricercatori riuscissero a svincolare il "fattore Vitamina D" da qualsiasi altro fattore e capire quanto effettivamente è importante l'azione preventiva di quest'ultima, potremmo riuscire, attraverso una dieta specifica o grazie a degli integratori, a riportare la Vitamina D a livelli tali da consentire una progressione ridotta della miopia.

Nonostante ad oggi non ci siano delle vere e proprie certezze su questi due aspetti preventivi, il nostro ruolo di optometristi sarà sicuramente quello di accompagnare i nostri pazienti attraverso un percorso mirato al benessere visivo che terrà conto di tutte le nuove scoperte in campo scientifico.

Infatti, la *review* da noi scritta nasce da una forte e profonda convinzione: il ruolo fondamentale che gioca la prevenzione nella lotta ad un problema socio-economico-sanitario quale è la miopia.

Riferimenti bibliografici

- Curtin BJ (1985). The Myopias: Basic Science and Clinical Management
- Dongin E (2015). The Myopia Boom - <http://www.nature.com/news/the-myopia-boom-1.17120> [15/01/2016]
- Holick MF (2007). Vitamin D deficiency
- Madesani A. (2012). Esercitazioni di Optometria 1, versione 0.8.8
- Mutti DO (2010). Hereditary and Environmental Contributions to Emmetropization and Myopia
- Andrew T, Maniatis N, Carbonaro F, et al. (2008). Identification and Replication of three Novel Myopia Common Susceptibility Gene Loci on Chromosome 3q26 Using Linkage and Linkage Disequilibrium Mapping. *PLoS Genet*; 4:1000-220
- Choi HS, Oh HJ, Choi H, et al. (2008). Vitamin D insufficiency in Korea-a a Greater Treat to Junger Generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)
- Choi JA, Han K, Park YM et al. (2014). Low Serum 25-Hydroxyvitamin D is Associated with Myopia in Korean Adolescents
- Cohen Y, Peleg E, Belkin M, et al. (2012). Ambient Illuminance, Retinal Dopamine Release and Refractive Development in Chicks
- Cui D, Trier K, Ribel-Madsen SM (2013). Effect of Day Length on Eye Growth, Myopia Progression, and Change of Corneal Power in Myopic Children
- Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. (2006). Heritability of Eefractive Error and Ocular Biometrics: the Genes in Myopia (GEM) Twin Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 47:4756–61
- Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, et al. (2014). Does Vitamine D Mediate the Protective Effetes of Time Outdoors on Myopia? Finding from a Prospective Birth Cohort
- Guggenheim JA, Metlapally R, Li YJ, et al. (2009). COL1A1 and COL2A1 genes and Myopia Susceptibility: Evidence of Association and Suggestive Linkage to the COL2A1 Locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 50:4080–6
- Han W, Yap MK, Wang J, et al. (2006). Family-based Association Analysis of Hepatocyte Growth Factor (HGF) Gene Polymorphisms in High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 47:2291–9
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. (2011). Evalutation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: Endocrine Society Clinical Practice Guideline

- Jacobi FK, Pusch CM (2010). Decade of Search of Myopia Genes. *Front Biosci*; 15:359–72
- Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. (2012) Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19- year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 53:5579–5583
- Larsen JS (1971). The sagittal Growth of the Eye. II. Ultrasonic Measurement of the Axial Diameter of the Lens and the Anterior Segment from Birth to Puberty. *Acta Ophthalmol*; 49:427–40
- Manss F, Parel JM, Denham D, et al. (2007). Optometric Response of Human and Monkey Lenses in a Lens Stretcher
- Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, et al. (1999). The Relationship between Glaucoma and Myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*; 106:2010-5
- Mutti DO, Bailey MD, Sinnott LT (2008). Ciliary Body Thickness and Refractive Error in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 49:4353–60
- Mutti DO, Hoyes JRG, Mitchell L, et al. (2007) Refractive Error, Axial Length, and Relative Peripheral Refractive Error Before and After the Onset of Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 48:2510–9.
- Mutti DO, Jones LA, Sinnott LT, et al. (2007). Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 48:3524–32.
- Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, et al. (2002). Parental Myopia, Nearwork, School Achievement, and Children's Refractive Error
- Mutti DO, Mitchell GL, Zadnik K, et al. (2005). Axial Growth and Changes in Lenticular and Corneal Power During Emmetropization in Infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 46:3074–80
- Mutti DO, Twelker JD, Zadnik K, et al., and the Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group (2010). Early Childhood Refractive Error and Parental History of Myopia as Predictors of Myopia IOVS; Vol. 51, No. 1
- O'Donoghue L, Kapetanakis VV, McClelland JF, et al (2014). Risk Factor for Childhood Myopia: Finding from the NICER Study
- Oliveira C, Tello C, Leibmann JM, et al. (2005). Ciliary Body Thickness Increases with Increasing Axial Myopia. *J Ophthalmol*; 140:324–5.
- Reins RY, McDermott AM (2015). Vitamin D: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential
- Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. (2008). Outdoor Activity Reduces the Prevalence of

Myopia in Children

- Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. (2007). Ethnic differences in the impact of Parental Myopia: Findings from a Population-based Study of 12-year-old Australian Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 48(6):2520–8
- Saw SM, Carkeet A., Chia KS, et al. (2002). Component Dependent Risk Factors for Ocular Parameters in Singapore Chinese Children
- Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al. (2002). Nearwork in Early-Onset Myopia
- Saw SM, Tan SB, Fung D, et al. (2004). IQ and the Association With Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 45:2943–8
- Shen Lim L, Chua S, et al. (2015). Eye Size and Shape in Newborn Children and its Relation to Axial Length and Refraction at three Years,
- Teikari JM, Kaprio J, Koskenvuo MK, et al. (1988). Heritability Estimate for Refractive Errors - a Population-based Sample of Adult Twins. *Genet Epidemiol*; 5:171–81
- Wu PC, Tsai CL, Wu HL, et al. (2013). Outdoor Activity During Class Recess Reduces Myopia Onset and Progression in School Children
- Yanovitch T, Li YJ, Metlapally R, et al. (2009). Hepatocyte Growth Factor and Myopia: Genetic Association Analyses in a Caucasian Population. *Mol Vis*; 15:1028–35
- Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al. (2014). Myopia is Associated with Lower Vitamin D Status in Young Adults
- Yazar S, McKnight CM, Sherwin JC, et al. (2014). Myopia in Young Adults is Inversely Related to an Objective Marker of Ocular Sun Exposure: The Western Australian Raine Cohort Study
- Wikipedia - free encyclopedia; <https://en.wikipedia.org/wiki/Myopia> [15/01/16]
- Zadnik K, Mutti DO, Fusaro RE, et al. (1995). Longitudinal Evidence of Crystalline Lens Thinning in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 1581–7