



I fattori ambientali nell'eziopatogenesi della miopia: certezze, ipotesi, controversie

Pietro Distante, Alice Chandra Verticchio Vercellin, Marta Raimondi, Sara Lanteri,
Sara Lombardo, Giovanni Milano, Paolo Emilio Bianchi

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

I fattori ambientali nell'eziopatogenesi della miopia: certezze, ipotesi, controversie

Sebbene l'esatta causa della miopia non sia ancora ben nota, c'è accordo nella comunità scientifica sul fatto che si tratti di una condizione multifattoriale con influenze sia genetiche che ambientali. Per quanto la miopia sia correlata con una familiarità positiva, nessun gene specifico è risultato essere associato con la miopia fisiologica. Si potrebbe pertanto pensare che l'ereditabilità dai genitori sia anche il risultato di ambienti condivisi e non solo di geni condivisi. In questa review abbiamo analizzato il ruolo dei più importanti fattori ambientali che potrebbero essere coinvolti nell'eziopatogenesi della miopia (lavoro da vicino, accomodazione, correzione del vizio di refrazione, quoziente intellettivo, livelli di luce ambientale, dieta) focalizzandoci sui dati certi, le ipotesi e le controversie che li riguardano.

Role of environmental factors in pathogenesis of myopia: definite data, hypothesis, controversies

Although the exact cause of myopia is still not known, it is well accepted that it is a multifactorial condition involving both genetic and environmental components. Even if myopia is characterized by positive family history, no specific genes have been found to be associated with physiologic myopia. It could be thought that heritability is the result of both shared environments and shared genes. In our review, we analyzed the main environmental factor that could be involved in myopia (near work, accommodation, refractivity adjustment, intelligence quotient, light levels exposure and dietary factors) focusing on definite data, hypothesis and controversies about them.

Introduzione

La miopia è un vizio di refrazione in cui i raggi di luce paralleli che raggiungono l'occhio non vanno direttamente a fuoco sulla retina, ma davanti ad essa: la raggiungono, poi, dopo essere diventati divergenti incrociandosi nel vitreo. La classificazione della miopia può avvenire sia sulla base dei fattori che la determinano (assile, d'indice e di curvatura) o in relazione al potere diottrico (viene considerata lieve una miopia <-3D, mentre è elevata se >-6D). Tuttavia è più significativa, e più opportuna dal

punto di vista eziopatogenetico, la distinzione tra una miopia patologica o degenerativa e una miopia semplice o fisiologica in base alla presenza o meno di degenerazioni visibili all'esame del segmento posteriore. Nella popolazione generale prevalgono i pazienti con miopia fisiologica: circa il 66% ha meno di -2D e addirittura il 95% ne ha meno di -6D. C'è un accordo generale che la miopia fisiologica ha una eziologia multifattoriale con influenze sia genetiche che ambientali. Numerosi studi hanno mostrato un più alto tasso di miopia nei bambini con un genitore miope e un rischio ancora più elevato per i bambini con entrambi i genitori miopi [1]. Nel 2008 Rose et al. hanno confrontato la prevalenza di miopia in bambini di etnia cinese a Sydney e a Singapore. Nello studio erano inclusi solamente bambini con entrambi i genitori di etnia cinese. La prevalenza della miopia nei bambini era significativamente più alto a Singapore (29.1%) di quanto non fosse a Sydney (3.3%) indicando l'importanza anche di fattori ambientali [2].

Scopo del lavoro

Scopo della nostra review è quello di fornire un quadro complessivo relativamente ai più importanti fattori ambientali coinvolti nell'eziopatogenesi della miopia (lavoro da vicino, accomodazione, correzione del vizio di refrazione, quoziente intellettivo, urbanizzazione, livelli di luce ambientale e dieta) al fine di comprendere il loro ruolo, effettivo o presunto, nell'insorgenza e nella progressione della malattia.

Risultati

Lavoro da vicino e lettura

Il lavoro da vicino è uno dei fattori di rischio per la miopia più citati e numerose osservazioni lo supportano. Nel 1867 Cohn fu il primo a ritenere che il lavoro da vicino fosse causa di miopia funzionale dopo aver constatato che la percentuale di bambini miopi frequentanti le scuole tedesche era direttamente correlato agli anni di scolarizzazione [3]. È stato notato inoltre che vi è una aumentata prevalenza di miopia in alcune professioni con intensa attività per vicino come i microscopisti [4].

Nei numerosi studi trasversali condotti nell'ultimo decennio sono state usate misure quantitative dettagliate del lavoro da vicino e sono state fatte correzioni per altri potenziali fattori di confondimento. Nonostante ciò tali studi forniscono solo una debole evidenza che supporta l'ipotesi che il lavoro da vicino sia fattore di rischio per miopia ed inoltre presentano numerosi limiti, per i quali si rimanda nelle conclusioni.

L'ampio studio SMS (Sydney Myopia Study), condotto da Ip et al. su 2339 bambini australiani di 12 anni (64.5% caucasici, 15% asiatici) [5] ha fornito dei risultati interessanti. Esso infatti suggerisce solo una minima correlazione tra aumento della miopia e ore spese in una continua e ravvicinata lettura (per un tempo >30 minuti ad una distanza <30cm): il tutto anche dopo la correzione dei fattori di confondimento come età, sesso, etnia, tipo di scuola, familiarità per miopia e tempo speso in attività all'aperto.

Nello studio OLMS (Orinda Longitudinal Study of Myopia), condotto da Mutti et al. su 366 ragazzi prevalentemente bianchi di età media di 13 anni [6], il lavoro da vicino è stato quantificato come ore a settimana in attività extrascolastiche e suddiviso nelle sue varie componenti (lettura e studio a fini scolastici, lettura per piacere personale, televisione, gioco con videogames o computers): la più forte associazione fra miopia e lavoro da vicino riguarda lo studio/ lettura e la lettura per piacere. Sia in SMS che in OLMS la televisione e il gioco con videogames o computers non sono associati con miopia. È stato addirittura dimostrato che l'utilizzo prolungato di console portatili è associato ad una refrazione più iperopica [5].

Dallo studio SCORMS (Singapore Cohort Study of Risk factors for Myopia), condotto da Saw su 1005 giovani scolari di 7-9 anni in Singapore (72% cinesi) [7], emergono le correlazioni più significative tra miopia e lavoro da vicino. Quest'ultimo è stato valutato in questo caso come numero di libri letti in una settimana. Tale parametro è stato dimostrato essere associato a miopia elevata, a maggiore lunghezza assiale e ad esordio più precoce indipendentemente da altri fattori di confondimento. Il numero di libri letti a settimana si differenzia dalle precedenti misure quantitative del lavoro da vicino per il fatto che stima il reale adempimento piuttosto che il tempo impiegato nella sua realizzazione. Tuttavia i bambini con miopia più elevata e maggior numero di libri letti hanno anche esordio più precoce, sollevando la questione se il numero di libri letti costituisca un marker surrogato di alcuni aspetti di sviluppo neurocognitivo e di intelligenza. A complicare ulteriormente il compito del ruolo da vicino vi è infatti l'associazione fra miopia ed abilità intellettuale, livello di istruzione e lag accomodativo.

Accomodazione e lag accomodativo

Accomodazione, ampiezza accomodativa e la lettura per vicino sono state e sono tuttora argomento di dibattito nell'eziopatogenesi della miopia; in letteratura sono stati considerati importanti corresponsabili nella progressione del difetto refrattivo miopico stesso. Non vi è tuttavia unanimità di opinioni in tal senso. Numerosi studi hanno dimostrato una minore accomodazione (A), convergenza accomodativa (CA) e un alto rapporto CA/A nei soggetti miopi (presenti già uno o due anni prima dell'insorgenza della miopia) [8] rispetto ai soggetti emmetropi. Si è ipotizzato pertanto che il minor utilizzo dell'accomodazione durante l'attività per vicino, concorra all'allungamento del bulbo e quindi alla progressione della miopia, come è stato dimostrato in modelli animali.

Mutti et al. [9] dimostrano come non vi sia un sostanziale ed effettivo lag accomodativo in bambini miopi prima dell'insorgenza della miopia rispetto a bambini emmetropi. Un ritardo di accomodazione viene documentato solamente dopo l'insorgenza della miopia. Pertanto concludono come tale difetto accomodativo sia una conseguenza della miopia piuttosto che una causa.

A sostegno, altri Autori [6] documentano come il fattore più importante correlato alla miopia sia la familiarità e che l'attività per vicino, lo studio piuttosto che il minor tempo impiegato in attività sportiva, siano fattori minori ed indipendenti per l'insorgenza e la progressione della miopia

Non vi è quindi accordo in letteratura circa il contributo che l'accomodazione possa dare nell'eziopatogenesi del difetto refrattivo miopico.

Intelligenza

Numerosi studi hanno evidenziato come elevati livelli di quoziente intellettivo (QI) siano associati ad un vizio refrattivo di tipo miopico in popolazioni di razza differente. Nel 1987 uno studio condotto in Israele su 157,748 maschi ebrei di età compresa tra i 17 e 19 anni ha rilevato un aumento di prevalenza della miopia dall'8% in individui con quozienti intellettivi molto bassi ($QI \leq 80$ nel test verbale di Otis e delle matrici non verbali) al 27.3% in individui con quozienti intellettivi più alti ($QI \geq 128$) [10]. Nel 2004 Saw in un gruppo di 1,204 bambini cinesi di età compresa tra 10 e 12 anni ha riscontrato che la presenza di miopia era associata in maniera statisticamente significativa a livelli alti di QI non verbale (quartile più alto) rispetto a livelli bassi (quartile più basso): anche in questo caso, i dati erano stati corretti in base ad età, sesso, scuola, miopia dei genitori, istruzione del padre e numero di libri letti alla settimana. Inoltre, i bambini con livelli di QI non verbale più alto presentavano una refrazione di tipo miopico e una lunghezza assiale maggiore in misura statisticamente significativa rispetto a quelli con livelli di QI più bassi [11]. Pertanto, per spiegare l'associazione tra miopia e intelligenza riscontrata nei vari studi vennero formulate diverse ipotesi. In particolare due sono le più rilevanti: la prima riconosce come causa di tale relazione la genetica, la seconda invece l'ambiente. L'ipotesi genetica nacque dalle evidenze emerse da diversi studi relativi all'importanza dei fattori genetici nello sviluppo

sia dell'intelligenza che della miopia. Sulla base di queste evidenze vennero elaborate due teorie: la prima riteneva che tra intelligenza e miopia vi fosse una relazione pleiotropica in senso stretto, ossia che lo sviluppo di entrambe queste caratteristiche sarebbe influenzato dallo stesso gene o gruppo di geni; ad essa si contrapponevano i modelli pleiotropici in senso lato, che ritenevano che fossero dei fattori ambientali i responsabili della documentata associazione tra intelligenza e miopia (le quali però sarebbero state singolarmente e rispettivamente determinate da fattori genetici distinti). In particolare i modelli pleiotropici in senso lato si basavano su due ipotesi distinte: la prima prevedeva che un soggetto geneticamente miope avrebbe privilegiato le attività per vicino e lo studio, che a loro volta avrebbero portato il soggetto a ottenere risultati migliori nei test atti a valutare il quoziente intellettivo; la seconda prevedeva che un quoziente intellettivo più alto determinato geneticamente e da fattori ambientali avrebbe causato, attraverso una privilegiata attività per vicino (quale la lettura), uno stress maggiore sui tessuti oculari: ciò sarebbe a sua volta all'origine di un maggiore allungamento del bulbo e quindi di un vizio refrattivo di tipo miopico. Sulla base di queste teorie si è iniziato ad ipotizzare ed indagare quali potessero essere i geni responsabili di entrambe le caratteristiche: una delle ipotesi è stata quella formulata da Miller secondo cui gli stessi geni potrebbero essere i responsabili del determinismo da una parte della dimensione del bulbo oculare (associata alla miopia) e dall'altra della dimensione della neocorteccia (associata all'intelligenza) [12].

Nell'ambito delle teorie che riconoscono fattori ambientali all'origine dell'associazione tra intelligenza e miopia numerosi studi hanno messo in evidenza l'importanza che può avere il livello di istruzione (come conseguenza della quantità di tempo dedicato alle attività di vicinanza quali la lettura e lo studio) dei soggetti stessi nella patogenesi di questo rapporto: un livello di istruzione più elevato rifletterebbe un aumentato quoziente intellettivo a sua volta determinato da una aumentata attività per vicino che condizionerebbe una aumentata prevalenza di miopia, come sottolineato in precedenza. Nell'ambito della patogenesi ambientale è inoltre importante sottolineare come sarebbe importante condurre studi che possano valutare il peso reciproco di tre fattori rappresentati da intelligenza, istruzione e tempo passato all'esterno: sono infatti numerosi gli studi pubblicati più di recente e che hanno riconosciuto nell'aumento del tempo passato all'aperto (e quindi nel minor tempo dedicato alle attività di vicinanza) un fattore protettivo per lo sviluppo della miopia. È da ricordare tra le teorie patogenetiche di tipo ambientale anche il modello del neurone ingrandito proposto nel 1999 da Storfer [13]. Egli suggeriva che l'esposizione ad un ambiente visivamente complesso potesse portare in aree della neocorteccia ad un ingrandimento di specifici neuroni (deputati ad assimilare, categorizzare ed analizzare gli input visivi) che si sarebbero dimostrati in studi post-mortem essere tipici di soggetti intellettualmente dotati (un esempio a conferma sarebbe la corteccia associativa polisensoriale particolarmente sviluppata nel lobo parietale di Einstein). I neuroni cosiddetti ingranditi avrebbero portato, attraverso una via neurochimica diretta all'occhio, all'allungamento del bulbo oculare e quindi alla miopia in questi stessi soggetti. In base a questo modello il fatto che maschi e femmine abbiano uguali quozienti intellettivi sarebbe determinato da una uguale entità di stimolazione visiva complessa nei due sessi; il fatto però che il cervello femminile sia in dimensioni e peso inferiore a quello maschile del 10% implicherebbe un maggior stress applicato per ogni singolo neurone e quindi una maggiore pressione espansiva sulle vie ottiche nel cervello femminile. Ciò dovrebbe provocare una aumentata prevalenza di miopia nei soggetti con quozienti intellettivi più elevati (e quindi sottoposti ad uno stress visivo ambientale maggiore) di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. Il rapporto tra fattori ambientali e genetici nella patogenesi della relazione tra intelligenza e miopia è stato indagato da un recente studio epidemiologico [14]: tra miopia ed istruzione è stata riscontrata esserci una interazione gene by environment, in cui il livello di istruzione di un soggetto potrebbe influenzare il rischio genetico di miopia dello stesso. Un soggetto geneticamente predisposto alla miopia con un livello elevato di istruzione avrebbe un rischio molto maggiore di sviluppare tale vizio refrattivo rispetto ad un soggetto con uno solo di

questi due fattori di rischio. Dal punto di vista patogenetico una spiegazione possibile potrebbe risiedere nel fatto che il livello di istruzione (causa o effetto di un quoziente intellettivo più elevato), conseguenza di un'aumentata attività per vicino e di una minore esposizione al fattore protettivo rappresentato dall'attività all'aria aperta, potrebbe portare ad una up-regulation dei geni responsabili dell'allungamento del bulbo e quindi allo sviluppo di miopia. È importante sottolineare che un limite importante di tutti gli studi volti ad indagare la relazione tra miopia e intelligenza risiede nel fatto che, come surrogato per valutare quest'ultima caratteristica, vengono utilizzati test che valutano il quoziente intellettivo; i risultati a questi test possono migliorare nel tempo a causa dell'effetto apprendimento che si verifica e inoltre livelli di quoziente intellettivo più alto possono riflettere non tanto (o perlomeno non solo) livelli di intelligenza superiori dei soggetti in esame ma un loro maggiore impegno e motivazione, aspetti anch'essi che esulano dall'intelligenza in sé.

Esposizione alla luce artificiale ed ambientale

Nel vasto panorama dei fattori di rischio e dell'eziopatogenesi della miopia si inseriscono anche l'influenza della luce ambientale ed il livello di urbanizzazione, da intendere nel senso più ampio del termine. In entrambi i casi gli studi finora condotti non giungono ad un giudizio complessivo ed univoco capace di rendere questi due fattori assolutamente responsabili dell'insorgenza della miopia, soprattutto in virtù delle numerose variabili che entrano in gioco e che sono difficili da analizzare ogni volta tutte insieme. In uno studio del 2008 condotto in Polonia da Czepita et al. su 2,206 studenti, si è rilevato che studenti viventi in città avevano una prevalenza di miopia doppia rispetto a quelli viventi in campagna.

Uno studio pubblicato su *Nature* da Quinn et al. [15] ha analizzato il ruolo dell'esposizione alla luce durante le ore di sonno notturne nei bambini fino all'età di due anni attraverso la somministrazione di appositi questionari compilati dai genitori. Le palpebre degli adulti e quelle dei bambini infatti lasciano passare i raggi luminosi soprattutto a maggiori lunghezze d'onda, con una sensibilità retinica scotopica che è maggiore nei primi mesi di vita rispetto all'età adulta. Nello studio si è dimostrato che l'incidenza di miopia nell'infanzia era nettamente maggiore nei bambini che nei primi due anni di vita avevano dormito con la luce accesa, con una relazione rivelatasi dose-dipendente. Sebbene queste evidenze non stabiliscano un rapporto di causalità, la forza della correlazione tra insorgenza di miopia ed esposizione alla luce durante le ore notturne suggerisce che l'assenza di un periodo giornaliero di buio è un potenziale fattore precipitante lo sviluppo della miopia. Non tutti gli altri studi sono stati tuttavia in grado di evidenziare lo stesso tipo di correlazione e, anzi, l'incidenza di miopia è risultata in alcuni casi essere maggiore nei bambini che dormivano al buio, sebbene le correlazioni non fossero statisticamente significative.

Per contro, il ruolo protettivo dell'esposizione alla luce sembra invece essere legato alla dopamina, la quale, rilasciata in maniera luce-sensibile dalle cellule amacrine, è anche capace di inibire l'allungamento assiale nella miopia sperimentale. Anche particolari cellule ganglionari retiniche intrinsecamente fotoresponsive intervengono nell'attivazione del sistema retinico dopaminergico. Studi sperimentali che hanno utilizzato agonisti e antagonisti specifici della dopamina hanno evidenziato il coinvolgimento del recettore D2, la cui attivazione rallenta l'allungamento assiale e lo sviluppo della miopia indotta [16]. Anche dallo studio SMS [6], citato in precedenza, emerge che il tempo trascorso in attività all'aperto sembra conferire una modesta ma significativa riduzione del rischio di sviluppo e progressione della miopia e risulta associato ad una riduzione della lunghezza assiale.

Ci sono una miriade di meccanismi attraverso i quali il tempo trascorso all'aperto può essere fattore protettivo nei confronti della miopia: l'aumentato rilascio di dopamina a livello retinico in risposta alla luce del sole [16], l'aumentata intensità della luce all'aperto [17] e la ridotta richiesta accomodativa per la visione a distanza. Un'ulteriore, ma meno probabile, considerazione è che il tempo speso all'aperto sostituisce il tempo impiegato in attività di lettura.

Anche un recente studio di Read et al. [17] conferma il ruolo della luce nell'eziopatogenesi della miopia; in questo caso sono stati misurati i livelli di luce cui i bambini erano esposti ed il tempo trascorso nell'ambiente esterno: entrambi risultavano essere più bassi nei soggetti miopi rispetto a quelli emmetropi. Rispetto all'ambiente esterno infatti, dove i livelli di luce superano i 130,000 lux al sole e i 15,000 lux all'ombra, negli ambienti interni frequentati dall'uomo tali livelli sono inferiori a 1,000 lux e solitamente compresi tra 100 e 500 lux. L'attività fisica invece non interviene nella patogenesi della miopia. Questo è solo un esempio riguardante il ruolo protettivo svolto dall'esposizione alla luce e dalle attività all'aperto, ma sono davvero numerosi gli studi che concordano con quanto appena affermato.

Nutrizione

Diversi studi hanno considerato gli effetti della dieta e della nutrizione come possibili fattori eziopatogenetici per la miopia o la sua progressione. Tuttavia vi è ancora una certa inconsistenza nei risultati.

Già nella seconda metà del XIX secolo, si faceva strada la possibilità che variazioni nutrizionali potessero essere correlate alla miopia: in particolare pazienti con miopia stazionaria consumavano più proteine e meno grassi rispetto ai pazienti con miopia progressiva. Per questo motivo, al fine di arrestare o per lo meno rallentare la progressione della miopia veniva suggerito di aumentare l'intake proteico con la dieta. Studi recenti sembrerebbero invece attribuire al maggior consumo di grassi saturi e all'aumento del colesterolo una maggiore lunghezza assiale.

Cordain et al. [18] propose nei suoi studi una correlazione tra iperinsulinemia e miopia. Secondo l'Autore l'iperinsulinemia cronica giocherebbe un ruolo nell'insorgenza della miopia giovanile attraverso un'interazione con la regolazione ormonale della crescita della camera vitrea. L'iperinsulinemia compensatoria, attraverso la riduzione della concentrazione plasmatica di IGFBP-3, provocherebbe un aumento della crescita sclerale attenuando l'abilità dei retinoidi endogeni di attivare i geni che normalmente limiterebbero la proliferazione cellulare sclerale. Inoltre l'iperinsulinemia indotta dalla dieta cronicamente aumenta l'IGF-1 che opererebbe sinergicamente con la riduzione del IGFBP-3 plasmatico nell'accelerare la crescita tissutale sclerale. A sostegno di questa ipotesi vi sono dati in letteratura che mostrano una minor incidenza della miopia in popolazioni con limitato accesso a carboidrati con elevato indice glicemico e una maggiore incidenza di miopia in popolazioni con dieta tipicamente occidentale.

Diversi lavori pongono attenzione sul legame tra apporto di grassi e miopia con risultati però incerti. È stata riportata una relazione protettiva tra allattamento al seno e miopia in uno studio svolto su bambini asiatici in età scolare. Poiché il latte materno è una fonte di acidi grassi polinsaturi (PUFA) come l'acido docosaesaenoico (DHA) che svolge un importante ruolo nello sviluppo dei fotorecettori e della corteccia visiva, un deficit di PUFA sarebbe implicato nella patogenesi della miopia [19].

Infine, nel 2014, Choi et al. [20] hanno studiato il ruolo della vitamina D nell'insorgenza della miopia in 2038 adolescenti coreani di età compresa tra 13 e 18 anni. In particolare hanno valutato il consumo di alcol e l'abitudine al fumo, l'intake di Ca⁺⁺ con la dieta e il consumo di latte e pesce, l'attività fisica e misure antropometriche. Inoltre hanno misurato i livelli ematici di 25-idrossi vitamina D (25(OH)D). Gli autori hanno trovato una significativa correlazione tra basse concentrazioni ematiche di 25(OH)D e miopia. La concentrazione di 25(OH)D nello studio era un fattore predittivo indipendente dell'errore refrattivo dopo correzione di altri fattori come età, sesso, area di residenza, reddito dei genitori, intake calorico, consumo di latte, consumo di Ca⁺⁺ quotidiano, abitudine al fumo. L'associazione è stata trovata ancor più significativa nel gruppo con miopia elevata (<-6D). La spiegazione proposta dagli autori risiederebbe nel meccanismo di contrazione/rilasciamento del muscolo ciliare in quanto la vitamina D è associata ad alterazioni del Ca⁺⁺ intracellulare. Inoltre alterazioni nell'omeostasi del Ca⁺⁺ porterebbero deformità cranio-orbitarie che potrebbero condurre a miopia.

Discussione

La miopia è un vizio di refrazione per il quale l'immagine percepita dall'occhio umano si viene a formare davanti alla retina. La correzione con lenti negative permette di ovviare a questa situazione a discapito di una visione del mondo leggermente più piccola rispetto al normale, proporzionalmente alla gravità della miopia stessa. La prevalenza di miopia fisiologica nella popolazione generale è nettamente superiore rispetto a quella patologica. L'ampia varietà di elementi che concorrono all'eziopatogenesi della miopia non permette tuttavia di definire in maniera inequivocabile il peso di ciascuno dei fattori di rischio nell'insorgenza di questo vizio di refrazione o nella sua progressione. Di fatto, in quanto malattia multifattoriale, esiste sicuramente una influenza sia ambientale che genetica: quest'ultima, per quanto nessun gene specifico sia stato associato alla miopia fisiologica, trova comunque riscontro nella maggiore prevalenza di miopia tra i figli con uno o entrambi i genitori miopi. Resta tuttavia ancora da definire bene dove finisce il ruolo della genetica ed inizia quello dell'ambiente. E viceversa.

Relativamente ai fattori ambientali presi in considerazione nella nostra review, ciò che emerge è sicuramente un ruolo non ancora ben definito di ciascuno di essi. In molti casi, infatti, proprio quando uno studio sembra confermare l'evidenza del coinvolgimento di un dato fattore nell'eziopatogenesi della miopia, viene quasi puntualmente smentito da uno studio successivo. Certamente la presenza di dati discordi nella letteratura scientifica sono almeno in parte da attribuire alla presenza di numerosissimi fattori confondenti che spesso non vengono o non possono essere considerati tutti insieme proprio in virtù della complessità del quadro. Al tempo stesso, anche quando gli Autori si sono preoccupati di tener conto dei suddetti fattori di confondimento (età, sesso, tempo trascorso all'aperto, livelli di scolarizzazione, tempo effettivo trascorso nella lettura), senza tuttavia considerare elementi genetici in senso stretto, i loro studi non si sono rivelati essere scevri da limiti. Per esempio, la stima del lavoro da vicino è quasi sempre piuttosto approssimativa. Essa è infatti ricavata da questionari sottoposti ai genitori dei bambini esaminati e basata prevalentemente sul numero di ore al giorno impiegate nelle varie attività extrascolastiche e sulle diottrie-ore, un punteggio basato sul tempo e pesato sulla quota di accomodazione richiesta per i diversi compiti da vicino. Si tratta di parametri che valutano il tempo di realizzazione del lavoro da vicino senza prendere in considerazione problematiche complesse e fisiologicamente importanti come l'attenzione del soggetto durante l'attività e la presenza di eventuali interruzione temporali. Inoltre il punteggio diottrie-ore non tiene conto delle differenze interindividuali delle esigenze accomodative in compiti specifici, anche in funzione del vizio refrattivo corretto o meno con lenti. A ciò va aggiunto che gli studi condotti sono trasversali e pertanto il rapporto di causalità non può essere determinato dal momento che non si conosce la temporalità dell'esposizione al fattore di rischio e dell'eventuale effetto. Abbiamo visto poi come ciascuno dei fattori ambientali tenda ad influenzarne anche degli altri, rendendo pertanto il quadro ancora più complicato, impedendo appunto di definire con esattezza il rapporto di causalità tra uno specifico fattore di rischio e la miopia. L'ipotesi del neurone ingrandito [13] e quella gene-by-environment [14] potrebbero essere un ottimo connubio tra fattori ambientali e fattori genetici: tuttavia queste interessanti teorie meritano senza dubbio di essere approfondite più nel dettaglio al fine di dimostrare una effettiva e forte correlazione tra i fattori coinvolti nell'insorgenza della miopia.

Bibliografia

1. Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia? *Progress in Retinal and Eye Research* 2005;24:1-38.
2. Rose KA, Morgan IG, Smith W et al. Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch Ophthalmol* 2008;126(4):527-530.
3. Cohn H. Untersuchungen der Augen von 10,060 Schulkindern, nebst vorschlagen zur verbesserung der den Augen nachtherlingen Schulernrichtungen. Leipzig: Friedrich Fleischer, 1867.
4. Adams DW, McBrien NA. Prevalence of myopia and myopic progression in a population of clinical microscopists. *Optom Vis Sci* 1992;69:467-473.
5. Ip JM, Saw SM, Rose KA et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2903-2910.
6. Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML et al. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3633-3640.
7. Saw SM, Chua WH, Hong CY et al. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:332-339.
8. Gwiazda J, Thorn F, Held R. Accommodation, accommodative convergence, and response AC/A ratios before and at the onset of myopia in children. *Optom Vis Sci* 2005;82:273-278.
9. Mutti DO, Mitchell GL, Hayes JR et al. CLEERE Study Group. Accommodative lag before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:837-846.
10. Rosner M, Belkin M. Intelligence, education, and myopia in males. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1508-1511.
11. Saw S-M, Tan S-B, Fung D et al. IQ and the Association with Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2943-2947.
12. Miller EM. On the correlation of myopia and intelligence. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1992;118:361-383.
13. Storfer M. Myopia, intelligence and expanding human neocortex: behavioural influences and evolutionary implications. *Intern J Neuroscience* 1999;98:153-276.
14. Verhoeven VJ, Buitendijk GHS, Consortium for Refractive Error and Myopia (CREAM) et al. Education influences the role of genetics in myopia. *Eur J Epidemiol* 2013;28:973-980.
15. Quinn GE, Shin CH, Maguire MG et al. Myopia and ambient lighting at night. *Nature* 1999;399(6732):113-114.
16. Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5247-5253.
17. Norton TT, Siegart JT Jr. Light levels, refractive development, and myopia. A speculative review. *Exp Eye Res* 2013;114:48-57.
18. Cordain L, Eaton SB, Brand Miller J et al. An evolutionary analysis of the etiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:125-135.
19. Chong YS, Liang Y, Tan D et al. Association between breastfeeding and likelihood of myopia in children. *JAMA* 2005;293:3001-3002.
20. Choi JA, Han K, Park YM et al. Low serum 25-hydroxyvitamin d is associated with myopia in korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2041-2047.