

¿Qué sabemos de la miopía?

Laura Batres Valderas, PhD. Coleg. 22.859
Rafael Bella Gala, MSc, Coleg. Coleg. 8.181

Resumen

La miopía es una ametropía en la cual las imágenes se forman delante de la retina después de pasar por los diferentes medios refractivos del ojo.

Como profesionales de la visión estamos familiarizados con ella, así como con su carácter evolutivo y la infinidad de factores intrínsecos y extrínsecos que la rodean y somos conscientes de la importancia de su aumento y de la preocupación por parte del paciente. Tenemos, por lo tanto, que estar preparados para poder informarle de una manera actual y comprensiva.

En esta revisión vamos a intentar desarrollar de una manera clara y rigurosa los conceptos claves para comprender la miopía, su clasificación y su evolución desde el punto de vista del optometrista, queriendo hacer hincapié en los últimos estudios científicos sobre la comprensión de esta ametropía y las principales causas que la potencian o ralentizan.

Palabras clave

Miopía refractiva, miopía axial, desarrollo de la miopía, longitud axial, desenfoque periférico, ortoqueratología, antecedentes visuales, genética.

PUNTOS CLAVE

- Según la OMS la miopía se considera un problema de salud, sobre el que los profesionales de la visión debemos actuar.
- Diversos estudios hacen hincapié en la importancia de conocer el mecanismo responsable de la progresión de la miopía para así poder plantear los tratamientos para su control.
- Los antecedentes paternos de miopía triplican el riesgo de aparición de la miopía si uno de los progenitores es miope y lo sextuplican si ambos progenitores lo son.
- El sistema visual del niño está en continuo desarrollo y maduración. Cuanto antes se detecten y se traten los problemas visuales, mejor podrá desarrollarse su sistema visual.
- Si las alteraciones se diagnostican tarde, más difícil será corregirlas y habrá que emplear tratamientos durante un periodo de tiempo más extenso.
- El tiempo que se pasa al aire libre reduce la probabilidad de que los niños desarrollen miopía.

Introducción

La miopía se produce porque la imagen que debería quedar enfocada nítidamente sobre la retina después de pasar por los diferentes medios ópticos queda enfocada por delante de esta; ya sea porque o bien uno o más elementos refractivos, como la córnea o el cristalino son muy potentes (miopía refractiva) o bien porque la longitud axial del ojo es más larga de lo normal (miopía axial)¹.

Podemos encontrar diferentes maneras de clasificar la miopía, principalmente en la terminología de alta miopía o miopía magna². Para ayudarnos en su clasificación, el Instituto Internacional de la Miopía (IMI) puso el corte de alta miopía en un valor de -6D. Esto se recoge en una edición especial publicada en 2019 en la revista *Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)* donde además aparecen algunos de los términos y conceptos que se han utilizado para clasificar la miopía en función de la etiología, edad de inicio, patrón de progresión, cantidad de miopía (en dioptrías) y complicaciones estructurales³. De manera cuantitativa la miopía se define como la condición en la que el equivalente esférico es $\leq -0,50$ D cuando la acomodación está relajada. En el caso de que el valor del equivalente esférico sea $\leq -0,50$ D y > -6 D hablaremos de baja miopía y si es ≤ 6 D hablaremos de alta miopía. Un concepto nuevo es el de la pre-miopía. La pre-miopía se refiere al valor del estado refractivo del ojo $\leq +0,75$ D y $> -0,50$ D en niños donde la combinación de refracción inicial, edad y otros factores de riesgo cuantificables proporcionen una probabilidad suficiente del desarrollo futuro de la miopía como para merecer intervenciones preventivas.

Entre el año 2019 y el 2020 se han publicado más de mil artículos sobre miopía entre los que cabe destacar un gran número ellos centrados en la pre-miopía donde se investiga y valora la eficacia de las intervenciones en la fase precoz de su desarrollo⁴.

La miopía está catalogada por la OMS como un problema de salud y se recoge en el CIE-10 del Ministerio de Sanidad de España como una enfermedad multifactorial



(<https://eciemaps.msrebs.es/ecieMaps/browser/metabuscaror.html>).

Actualmente es el defecto refractivo más común⁵ y su aumento a nivel mundial se ha propuesto como una epidemia^{6,7} sobre la que se nos aconseja actuar a los

profesionales de la visión, ya que a día de hoy está demostrado que los beneficios potenciales del control de la miopía superan los riesgos de padecerla^{8,9}. Aunque la miopía alta conlleva el mayor riesgo de complicaciones y discapacidad visual, la miopía baja y moderada también conlleva riesgos considerables¹⁰.

¿Cómo podemos identificar a los premioses y qué es lo que les hace volverse miopes?

Desafortunadamente esta pregunta no la podemos responder hoy en día, ya que no se conocen muchos aspectos de los mecanismos que provocan o potencian la miopía, sin embargo, sí conocemos los riesgos de la aparición y el aumento de la miopía. Estos pueden deberse a varios factores; entre ellos, los ambientales relacionados con el estilo de vida y el estado socioeconómico evidenciando la interacción entre la disposición genética y la exposición ambiental, la etnia y posibles mecanismos biológicos que determinan el error refractivo¹¹. Se ha sugerido que la miopía es el defecto refractivo más común en las ciudades donde hay menos exposición a la luz natural y mayor presión académica frente a las zonas rurales¹². Reflejando la relación entre las tareas prolongadas en cerca y la aparición y progresión de la miopía^{13,14}.

El modelo más ampliamente aceptado para el desarrollo de la miopía es el que propone que el crecimiento axial del ojo está alterado por una cascada de señalización visual, que se origina en la retina sensorial, atraviesa el epitelio pigmentario de la retina y la coroides, y termina en la esclera donde la matriz extracelular activa la remodelación y da como resultado un alargamiento relativo del ojo¹⁵. Algunos de los genes identificados por el *Consortium for Refractive Error and Myopia* (CREAM) en el mayor metaanálisis de todo el genoma sobre el error refractivo pueden estar vinculados a procesos biológicos que conducen esta cascada de neurotransmisión. Decíamos anteriormente que la definición de pre-miopia se basa en un desajuste en el estado refractivo del niño para su edad. Debemos prestar más atención en aquellos niños que a la edad de 6-7 años presenten 0,50 D o menos de hipermetropía manifiesta, siendo este riesgo independiente de los antecedentes familiares y del entorno visual. Los **antecedentes** paternos de miopía triplican el riesgo de aparición de la miopía si uno de los progenitores es miope y lo sextuplican si ambos progenitores son miopes¹⁶. Los factores ambientales y el entorno visual tienen relación en la aparición de la miopía en función del tiempo de horas de exposición a la luz natural y a la realización de actividades al aire libre. El tiempo que se pasa al aire libre reduce la probabilidad de que los niños desarrollen



miopía, posiblemente porque los niveles de luz son mucho más altos en el exterior que en el interior¹⁷. El motivo puede ser que la exposición a la luz solar aumente la síntesis y liberación de la dopamina por las células amacrinas en la retina lo cual afecta al crecimiento axial del ojo¹⁸. La visión binocular también está en la base de las teorías de la progresión de la miopía.

Hoy en día no se sabe si el aumento de las tasas de progresión de la miopía se debe al aumento del trabajo en cerca, a la disminución de la luz solar o a la disminución del tiempo al aire libre, pero sí hay consenso en que al menos una de ellas está involucrada en su aparición y/o evolución. Sí se presupone que el estado refractivo de los niños más pequeños puede ser más sensible a los cambios ambientales que el de los de mayor edad, dado que los niños más pequeños se encuentran actualmente en un escenario de desarrollo menos adecuado y en un período más crítico para el desarrollo de la miopía¹⁹.

Diversos estudios hacen hincapié en la importancia de conocer los mecanismos responsables de la progresión de la miopía para así poder plantear los tratamientos para su control. Aunque se han hecho grandes progresos en la investigación sobre

la investigación sobre la miopía, muchas cuestiones importantes permanecen todavía sin resolver. Para explicar la etiología que hay detrás de la aparición y desarrollo de la miopía son varias las teorías que se han propuesto²⁰. La primera teoría plantea la hipótesis de que una de las señales que desencadena la cascada de mecanismos visuales que tienen como consecuencia un aumento de la longitud axial del ojo y por lo tanto un

aumento de la miopía, sea tener un alto retraso acomodativo en visión próxima que genere un desenfoque hipermetrópico en la retina periférica²¹.

Los niños con endoforia y con valores en la relación convergencia acomodativa (AC/A) muy altos tienen un riesgo mayor de desarrollo de miopía durante un año de más de 20 veces²². Debido a la tensión mecánica que provocaría el esfuerzo de acomodación para ver de cerca, esto aumentaría más el retraso acomodativo y la relación acomodación convergencia (AC/A). Sin embargo, la teoría de retraso acomodativo según diversos autores está más relacionada con una consecuencia de la miopía, pero no como la causa de progresión de esta^{23,24}. La segunda teoría se basa en el crecimiento ocular longitudinal y plantea la hipótesis de que la tensión mecánica creada por el cristalino o el cuerpo ciliar limita la expansión ocular ecuatorial, causando un alargamiento axial acelerado.

El desenfoque periférico lleva siendo objeto de investigación desde hace más de 50 años tanto en estudios con animales como en humanos demostrando que se puede intervenir en el desarrollo axial del ojo influyendo en ↪

↪ el desarrollo refractivo regulado por retroalimentación visual mediante tratamientos ópticos que modifican la formación de la imagen en la periferia induciendo un desenfoque miópico con lentes oftálmicas de desenfoque periférico, ortoqueratología y lentes de contacto blandas para el control de la miopía y/o combinando los anteriores tratamientos con fármacos²⁵⁻²⁸.

Sea como fuere el mecanismo que desencadena la aparición de la miopía, los estudios que se están llevando a cabo nos lo desvelarán en los próximos años.

Estudios actuales

Siempre debemos ser cautos con los estudios más recientes y ponerlos en tema de juicio hasta que se pueda ir construyendo sobre los diversos resultados que arrojan un discurso coherente.

Debemos comparar estos con estudios realizados con diferentes métodos en diferentes lugares del mundo y contrastarlos con posteriores metaanálisis que fortalezcan o desmientan estos ensayos y estas investigaciones. Dicho esto, por otro lado, es de vital importancia estar informado sobre las últimas teorías y actuaciones al respecto para poder ofrecer a los afectados las mejores garantías de tratamiento y asesoramiento.

En la actualidad se pueden establecer tres vías de investigación principales en el campo de la miopía^{4,29,30}:

- La tasa de herencia genética y su posible asociación con factores ambientales.
- Factores genéticos que controlan e influyen en el crecimiento axial del ojo.
- Síndromes retinianos asociados a la miopía.

Nos centraremos sobre los dos primeros porque son los más relacionados con nuestro ejercicio profesional.

Se han realizado diversos estudios para valorar la importancia de la herencia genética y su asociación respecto a la susceptibilidad de desarrollar miopía baja y miopía alta, así como de desarrollar hipermetropía. Los ensayos realizados a este respecto presentan una gran relevancia clínica para determinar la predicción basada en el genotipo de niños con riesgo de desarrollar estas ametropías y para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Estudios realizados con grandes tamaños muestrales, no emparentados, y divididos en dos grupos de ascendencia europea y asiática teniendo en cuenta las variantes de riesgo genético, con individuos con alta y baja miopía e hipermetropía en ambos grupos, han mostrado que existe un alto número de variantes dentro de ambos grupos poblacionales y refractivos. En ambos grupos los individuos con alta miopía heredaron un mayor número

de variantes del mismo conjunto de alelos que predisponen a la miopía, en comparación con los individuos con baja miopía. Estos hallazgos sugieren que en un futuro tal vez se deban realizar intervenciones de tratamiento dirigidas a valorar la efectividad de tratamientos en las variantes de riesgo genético comunes asociadas con el error de refracción, aunque las mismas acciones también podrían ser efectivas tanto en baja miopía como en alta miopía^{3,4,31}.

Actualmente se han desarrollado modelos de estudio que investigan no solo la importancia de la luz en el proceso de miopización y su previa emetropización, sino que intentan desgranar las características cualitativas y cuantitativas que afectan en estos procesos asociados a la influencia de la luz. Parece ser que la luz tenue no es

un estímulo miopizante por sí solo, pero puede afectar a la regulación en el desarrollo refractivo en primates³².

Experimentos realizados en ratones han determinado que la luz violeta, cuya longitud de onda corta es de 400 nm, previene la miopía inducida por el desenfoque del cristalino y que este efecto depende tanto de la hora del día como de la expresión retiniana de una neuropsina (OPN5) sensible a la luz violeta. Estos hallazgos además

identifican a las células ganglionares retinianas como cruciales para la emetropización y sugieren una estrategia para la prevención de la miopía en humanos³³.

En modelos animales, el crecimiento axial y el equilibrio refractivo son diferentes dependiendo la longitud de onda utilizada para su estimulación. Siendo también diferentes cuando se modifican el contraste y la iluminación, sugiriendo en estudios realizados en diversas condiciones que la distribución heterogénea de los fotorreceptores sensibles a distintos estímulos³⁴, principalmente en primates, sea una adecuación a las señales de desenfoque de la longitud de onda que surgen de la aberración cromática longitudinal (ACL) y como resultado de un control homeostático del proceso de emetropización³⁵⁻³⁷.

Para evaluar los factores ambientales en el proceso de emetropización en modelos animales, se han desarrollado diferentes estudios para entender el mecanismo de ajuste del tamaño y la forma del ojo para obtener una visión enfocada según necesidades en una amplia gama de valores³⁸. También se ha estudiado la presencia o no de la falta de estímulo debidas a otras ametropías como el astigmatismo. Los resultados de estos estudios han determinado que la presencia de un astigmatismo temprano puede alterar predeciblemente la evolución de la miopía. Esto se comprobó viendo los efectos diferencia-



les de los astigmatismos inducidos con lentes cilíndricas a favor y contra de la regla sobre los cambios en el segmento anterior y posterior sugiriendo que el mecanismo de crecimiento del ojo es sensible a interferencias inducidas por el astigmatismo³⁹.

También respecto a los factores ambientales se ha constatado que la estimulación visual cuando se está al aire libre y en amplios espacios afecta positivamente en la prevalencia, evitando el riesgo de probabilidad de desarrollo inicial de la miopía y amortiguando su velocidad de progresión^{40,41}.

Sobre los factores genéticos que controlan e influyen en el crecimiento axial del ojo, se está investigando en los mecanismos de ajuste que provocan los estímulos visuales³⁰. La señal visual actúa sobre la retina por medio de receptores ya perfectamente catalogados como son la dopamina, la melanopsina y el Gaba provocando la remodelación estructural de la retina comentada anteriormente. Lo que ahora estamos descubriendo, es que este mecanismo provoca la activación también de factores de crecimiento, generando una cascada que en muchos casos despierta o activa determinados genes que de otra manera no hubiesen sido susceptibles de activarse si no se hubiesen provocado estos procesos. También se está estudiando que la retina responde al desenfoque activando vías diferentes en las cuales están implicados hasta 29 genes en el caso de primates y humanos⁴². Las cascadas de activación y desactivación actúan sobre distintos genes dependiendo si la estimulación es miópica e hipermetrópica e incluso difiere si esta estimulación es leve o prolongada.

La estrecha relación en la evolución miópica, estampada

en las siglas GxE (*Gen for environment*) en el campo de la investigación sobre la miopía, indica la fuerte vinculación entre el entorno y nuestra predisposición genética, marcando el alto riesgo de poseer ciertas variantes o mutaciones cuando interactúan factores de riesgo y estos pueden estar implicados en la cascada que genera ese aumento sin freno de la miopía⁴³.

¿Cómo aplicarlo a nuestra práctica optométrica?

Respecto a lo que hemos aprendido del comportamiento de la miopía y su evolución podemos intentar actuar sobre varios frentes:

- Debemos intentar modificar las señales visuales que la provocan
- Se necesitan zonas ópticas amplias de desenfoque positivo para ralentizar su evolución⁴⁴.
- Existen diferentes herramientas en nuestras manos para intentar ralentizar, si no detener su evolución⁴⁵.
- Adiciones mayores son más efectivas (aprox. +2.50 D)⁴⁶.
- Una vez que se desencadenan estos procesos parece difícil ralentizar esa cascada.
- Es más útil y efectivo tratar la evolución antes de que se desarrolle e instaure.
- La eficacia es mayor cuanto menor sea la edad.
- Hay que valorar y ajustar cada terapia.
- Donde se han mostrado más efectivas nuestras actuaciones es a partir del segundo año donde la cascada se consigue amortiguar.
- Habrá que estudiar terapias de combinación que sean exitosas⁴⁷.



HOYA inicia en este número de *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica* una serie de artículos remitidos en donde desarrollaremos temas relacionados con el manejo y control de la miopía en todas las etapas de la vida; según la OMS, una de las mayores pandemias de nuestro tiempo.

Bibliografía

1. Fredrick DR. Myopia. *British Medical Journal* 2002;324:1195-1199.
2. de Jong P. Myopia: its historical contexts. *The British journal of ophthalmology* 2018;102:1021-1027.
3. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019;60:M20-m30.
4. Jong M, Jonas JB, Wolffsohn JS, et al. IMI 2021 Yearly Digest. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021;62:7.
5. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036-1042.
6. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology* 2015;122:1489-1497.
7. Németh J, Tapasztó B, Acilmandos WA, et al. Update and guidance on management of myopia. *European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. European journal of ophthalmology* 0:1120672121998960.

8. Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Leveziel N, Bourne RRA, Flitcroft DI. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology* 2021.
9. Diez PS, Yang LH, Lu MX, Wahl S, Ohlendorf A. Growth curves of myopia-related parameters to clinically monitor the refractive development in Chinese schoolchildren. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2019;257:1045-1053.
10. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020;61:19.
11. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & contact lens* 2018;44:231-247.
12. He M, Zheng Y, Xiang F. Prevalence of myopia in urban and rural children in mainland China. *Optometry and vision science* : official publication of the American Academy of Optometry 2009;86:40-44.
13. Fan Q, Guo X, Tideman JW, et al. Childhood gene-environment interactions and age-dependent effects of genetic variants associated with refractive error and myopia: The CREAM Consortium. *Scientific reports* 2016;6:25853.



14. Saw SM, Hong CY, Chia KS, Stone RA, Tan D. Nearwork and myopia in young
15. Rymer J, Wildsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. *Visual neuroscience* 2005;22:251-261.
16. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:3524-3532.
17. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta ophthalmologica* 2017;95:551-566.
18. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Experimental eye research* 2013;114:106-119.
19. Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *Jama Ophthalmology* 2021.
20. Berntsen DA, Mutti DO, Zadnik K. Study of theories about myopia progression (STAMP) design and baseline data. *Optometry and Vision Science* 2010;87:823-832.
21. López-Gil N, Martin J, Liu T, Bradley A, Diaz-Munoz D, Thibos LN. Retinal image quality during accommodation. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 2013;33:497-507.
22. Mutti DO, Jones LA, Moeschberger ML, Zadnik K. AC/A ratio, age, and refractive error in children. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:2469-2478.
23. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision research* 2011;51:1039-1046.
24. Mutti DO, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, et al. The response AC/A ratio before and after the onset of myopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2017;58:1594-1602.
25. Smith EL, 3rd. Optical treatment strategies to slow myopia progression: effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Experimental eye research* 2013;114:77-88.
26. Gonzalez-Mejome JM, Peixoto-de-Matos SC, Faria-Ribeiro M, et al. Strategies to Regulate Myopia Progression With Contact Lenses: A Review. *Eye & contact lens* 2016;42:24-34.
27. Gottlieb MD, Fugate-Wentzek LA, Wallman J. Different visual deprivations produce different ametropias and different eye shapes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1987;28:1225-1235.
28. Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. Axial eye growth and refractive error development can be modified by exposing the peripheral retina to relative myopic or hyperopic defocus. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:6765-6773.
29. Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, et al. IMI Impact of Myopia. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021;62:2-2.
30. Troilo D, Smith EL, Nickla DL, et al. IMI - Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2019;60:M31-M88.
31. Pozarickij A, Enthoven CA, Mojarrad NG, et al. Evidence That Emmetropization Buffers Against Both Genetic and Environmental Risk Factors for Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020;61:11.
32. She ZH, Hung LF, Arumugam B, Beach KM, Smith EL. The development of and recovery from form-deprivation myopia in infant rhesus monkeys reared under reduced ambient lighting. *Vision Research* 2021;183:106-117.
33. Jiang X, Pardue MT, Mori K, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2021;118.
34. Andersen MKG, Kessel L. Ametropia and Emmetropization in CNGB3 Achromatopsia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2021;62:8.
35. Yoon H, Taylor CP, Rucker F. Spectral composition of artificial illuminants and their effect on eye growth in chicks. *Experimental eye research* 2021;207:108602-108602.
36. Watts NS, Taylor C, Rucker FJ. Temporal color contrast guides emmetropization in chick. *Experimental Eye Research* 2021;202:12.
37. Gawne TJ, Grytz R, Norton TT. How chromatic cues can guide human eye growth to achieve good focus. *Journal of vision* 2021;21:11-11.
38. Kimpton LS, Walker BJ, Hall CL, et al. A Morphoelastic Shell Model of the Eye. *Journal of Elasticity* 25.
39. Vyas SA, Kee CS. Early Astigmatism Can Alter Myopia Development in Chickens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2021;62:16.
40. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye* 2014;28:169-179.
41. Flitcroft DI, Harb EN, Wildsoet CF. The Spatial Frequency Content of Urban and Indoor Environments as a Potential Risk Factor for Myopia Development. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020;61:10.
42. Tkatchenko TV, Troilo D, Benavente-Perez A, Tkatchenko AV. Gene expression in response to optical defocus of opposite signs reveals bidirectional mechanism of visually guided eye growth. *Plos Biology* 2018;16:26.
43. Enthoven CA, LodewijkTideman JW, Polling JR, et al. Interaction between lifestyle and genetic susceptibility in myopia: the Generation R study. *European Journal of Epidemiology* 2019;34:777-784.
44. Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. Axial Eye Growth and Refractive Error Development Can Be Modified by Exposing the Peripheral Retina to Relative Myopic or Hyperopic Defocus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014;55:9.
45. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020.
46. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of High Add Power, Medium Add Power, or Single-Vision Contact Lenses on Myopia Progression in Children The BLINK Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2020;324:571-580.
47. Bao J, Yang A, Huang Y, et al. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *The British journal of ophthalmology* 2021