

Очковые линзы с множественными встроенными дефокусными сегментами (DIMS) изменяют относительную периферическую рефракцию: результаты 2-летнего клинического рандомизированного исследования

Han Yu Zhang, Carly Siu Yin Lam, Wing Chun Tang, Myra Leung, Chi Ho To
(Центр исследования миопии, Школа оптометрии, Гонконгский политехнический университет)

Обычно миопы демонстрируют гиперметропическую относительную периферическую рефракцию (RPR), тогда как эметропы и гиперметропы – миопическую RPR.^{1,2} Ранее проведенные исследования связи между RPR и началом развития миопии и ее прогрессированием продолжают обсуждаться.³⁻⁸ Hoogerheide et al.³ измеряли рефракцию вдоль 120° горизонтального поля зрения у молодых взрослых гиперметропов и эметропов, которые предварительно прошли контрольный тренинг. Было установлено, что 65% эметропов и гиперметропов, у которых позднее развилась миопия, имели гиперметропическую RPR, хотя не понятно, измеряли ли RPR в начале или в конце исследования.⁹ Это было первое длительное исследование, в котором сообщалось о связи между RPR и развитием миопии.

В работе Mutti et al.⁸ было обнаружено, что большая гиперметропическая RPR за 2-4 года до начала развития миопии может быть одним из факторов, указывающих на возможность развития миопии; однако RPR оставалась стабильной в течение года, когда миопия появилась, и в следующие 5 лет. В более позднем исследовании Mutti et al.⁴, проведенном с участием детей различной этнической принадлежности (азиаты, афро-американцы и европейцы), было показано, что RPR оказывает слабое постоянное влияние на риск возникновения и развития миопии и аксиальное удлинение. Sng et al.⁵ изучали изменение центральной и периферической рефракции у сингапурских китайских

детей в течение 1 года и выяснили, что периферическая рефракция не позволяет предсказать развитие миопии и не влияет на ее прогрессирование.

В исследованиях на животных было четко показано, что больший гиперметропический дефокус приводит к большему прогрессированию миопии,^{10,11} в то время как индуцирование миопического дефокуса тормозит ее прогрессирование.^{10,12-14} Данные, полученные на детенышах обезьян^{12,15} и цыплятах,^{10,14} дают основание предположить, что пространственное разделение на анатомическом уровне зрительных проводящих путей может модулировать рост глаза в целом.¹⁵ Исследования на животных показали, что использование контактных линз со встроенным миопическим дефокусом может замедлить прогрессирование миопии на 20%-60%.¹⁶⁻¹⁹

В нашем предыдущем клиническом исследовании с использованием мягких контактных линз с инкорпорированным дефокусом (линзы DISC), которые индуцируют у детей с миопией миопический дефокус +2,50 D, значительное замедление прогрессирования миопии за два года (приблизительно на 60%) наблюдалось у тех, кто носил эти линзы более 7 часов каждый день.¹⁷ В другом клиническом рандомизированном исследовании с использованием мягких контактных линз MiSight (CooperVision) или однофокальных линз (SV) у детей, носивших линзы MiSight, миопия прогрессировала заметно медленнее в течение 3-х лет (на 59%) по сравнению с детьми, которые носили SV линзы; аксиальное удлинение также было меньше (на 52%).¹⁹ Это свидетельствует о том, что миопический дефокус может замедлять прогрессирование миопии у детей.^{17,19}

Перевод статьи Han Yu Zhang et al. *Defocus Incorporated Multiple Segments Spectacle Lenses Changed the Relative Peripheral Refraction: A 2-Year Randomized Clinical Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(5):53. Статья предоставлена компанией Hoya Vison.

При коррекции миопии обычными очковыми линзами световые лучи, идущие вдоль оптической оси, фокусируются на фовеа, в то время как внеосевые лучи формируют периферический гиперметропический дефокус,^{20,21} который, как предполагают, и запускает механизм развития миопии. Sankaridurg et al.²² установили, что нет никаких статистически значимых эффектов замедления прогрессирования миопии при ношении очковых линз с инкорпорированным миопическим дефокусом на периферии в течение 1 года по сравнению с SV линзами.¹⁶

Эти данные не согласуются с результатами нашего недавнего клинического исследования очковых линз с множественными встроенными сегментами дефокуса (DIMS). В линзах DIMS центральная зона для коррекции зрения вдаль окружена множеством сегментов с постоянным миопическим дефокусом (+3,50) D в средне-периферической области линзы. В результате линза DIMS одновременно обеспечивает четкое центральное зрение и периферический миопический дефокус.²³ Ранее мы сообщали, что ношение линз DIMS в течение 2-х лет приводит к значительному замедлению прогрессирования миопии (на 59%) и замедлению аксиального удлинения (до 60%) по сравнению с ношением однофокальных очковых линз.²³

В большинстве ранее проведенных исследований влияния миопического дефокуса об эффективности контроля миопии судили по изменению рефракции и аксиальной длины (AL), и лишь в некоторых – по изменению формы сетчатки. В некоторых исследованиях сообщалось, что форма сетчатки может играть определяющую роль в развитии миопии, оказывая влияние через такие биомеханические факторы, как истончение склеры и локализованная эктазия склеры в области заднего полюса глаза в процессе развития миопии.^{24,25}

Была установлена сильная корреляция между периферической длиной глаза и периферической рефракцией.²⁶⁻²⁸ Следовательно, периферическую рефракцию (RPR), которую можно легко измерить и за изменением которой специалисты могут легко следить, можно использовать для непрямого описания формы сетчатки.^{15,29} К настоящему времени лишь в небольшом числе исследований сообщалось об изменении RPR у людей после применения для контроля миопии миопического дефокуса. В проекте DIMS²³ исследовали влияние ношения очковых линз DIMS на RPR. В данной статье представлены результаты сравнения изменений RPR и формы сетчатки в группе с линзами DIMS и в группе с SV линзами. Результаты проекта DIMS в данной работе используются для изучения влияния ношения линз DIMS и SV очковых линз на RPR.

Методы

Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование было проведено в Центре исследования миопии Школы оптометрии Гонконгского политехнического университета между августом 2014 г. и июлем 2017 г.²³ Дети случайным образом были распределены для ношения линз DIMS (группа лечения) или однофокальных (SV) очковых линз (контрольная группа). Критерии включения/исключения в исследование представлены ниже.

Критерии включения:

1. Проживающие в Гонконге китайские дети в возрасте 8-13 лет
2. Сферический эквивалент (M) центрального зрения от -1,00 D до -5,00 D
3. Астигматизм или анизометропия 1,50 D или меньше
4. Наивысшая монокулярная острота зрения с коррекцией 0,00 logMAR (1,0) или лучше
5. Согласие на случайное распределение по группам и с маскированным дизайном исследования

Критерии исключения:

1. Косоглазие и аномалии бинокулярного зрения
2. Зрительные и системные аномалии
3. Имеющийся опыт контроля миопии

Исследование было одобрено Подкомитетом по этике Гонконгского политехнического университета и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Информированное согласие было подписано родителями или опекунами всех участников. Процедура рандомизации была описана ранее.²³ Дети и их родители не знали, в какую группу они были распределены. Процедура маскирования соответствовала стандартам CONSORT по проведению двойных слепых клинических испытаний.

Стандартное исследование зрения проводилось каждые 6 месяцев в течение 2-х лет проведения клинического исследования. Оптическая сила роговицы измерялась с помощью авторефрактометра Shin-Nippon N-Vision-K 5001 (Ajinomoto Trading Inc., Tokyo, Japan) без циклоплегии. Для достижения циклоплегии закапывали сначала одну каплю пропаракаина 0,4% с последующим закапыванием одной или двух капель циклопентолата гидрохлорид 1%. Центральную и периферическую рефракцию по горизонтальным сечениям сетчатки измеряли по 5 раз с помощью авторефрактометра Shin-Nippon N-Vision-K 5001 с использованием мишени «Мальтийский крест», размещенной в положении прямо-вперед (center) и на 10°, 20° и 30° в назальной (10N, 20N, 30N) и 10°, 20° и 30° в темпоральной сторонах (10T, 20T, 30T) сетчатки. Участников просили для фиксации различных мишеней держать голову

ОПТОМЕТРИЯ

Таблица 1. Среднее значение (стандартное отклонение) сферического эквивалента (M) периферической рефракции в группах DIMS и однофокальных (SV) на протяжении 2 лет

Группа	10Т	20Т	30Т	10N	20N	30N
Исходный уровень						
DIMS	-3.00 (1.02)	-2.71 (1.23)	-1.60 (1.58)	-2.81 (0.99)	-2.10 (1.22)	-1.07 (1.33)
SV	-2.78 (0.98)	-2.68 (1.23)	-2.09 (1.74)	-2.62 (0.93)	-1.99 (1.06)	-0.93 (1.28)
P†	0.16	0.86	0.14	0.21	0.55	0.49
6 мес.						
DIMS	-3.16 (0.99)	-2.81 (1.15)	-1.91 (1.24)	-2.94 (1.26)	-2.21 (1.29)	-1.30 (1.41)
SV	-3.16 (1.01)	-2.99 (1.16)	-2.16 (1.56)	-2.95 (1.01)	-1.87 (1.19)	-0.79 (1.38)
P†	0.98	0.32	0.40	0.96	0.08	0.02
12 мес.						
DIMS	-3.19 (0.98)	-2.98 (1.05)	-1.81 (1.15)	-3.09 (1.15)	-2.29 (1.38)	-1.28 (1.50)
SV	-3.37 (1.07)	-3.10 (1.09)	-2.11 (1.66)	-3.03 (1.12)	-1.97 (1.27)	-0.76 (1.39)
P†	0.26	0.85	0.32	0.74	0.12	0.003*
18 мес.						
DIMS	-3.28 (1.02)	-3.15 (1.12)	-2.27 (1.16)	-3.20 (1.13)	-2.40 (1.24)	-1.47 (1.54)
SV	-3.62 (1.11)	-3.46 (1.16)	-2.47 (1.63)	-3.18 (1.16)	-2.00 (1.28)	-0.70 (1.53)
P†	0.05	0.08	0.45	0.94	0.05	0.003*
24 мес.						
DIMS	-3.34 (1.10)	-3.14 (1.20)	-2.19 (1.35)	-3.32 (1.26)	-2.57 (1.41)	-1.73 (1.68)
SV	-3.69 (1.20)	-3.50 (1.16)	-2.74 (1.56)	-3.21 (1.37)	-2.08 (1.43)	-0.79 (1.60)
P†	0.06	0.06	0.03	0.59	0.03	< 0.0001*

† Значение P считалось значимым, если после поправки Бонферрони было <0,008

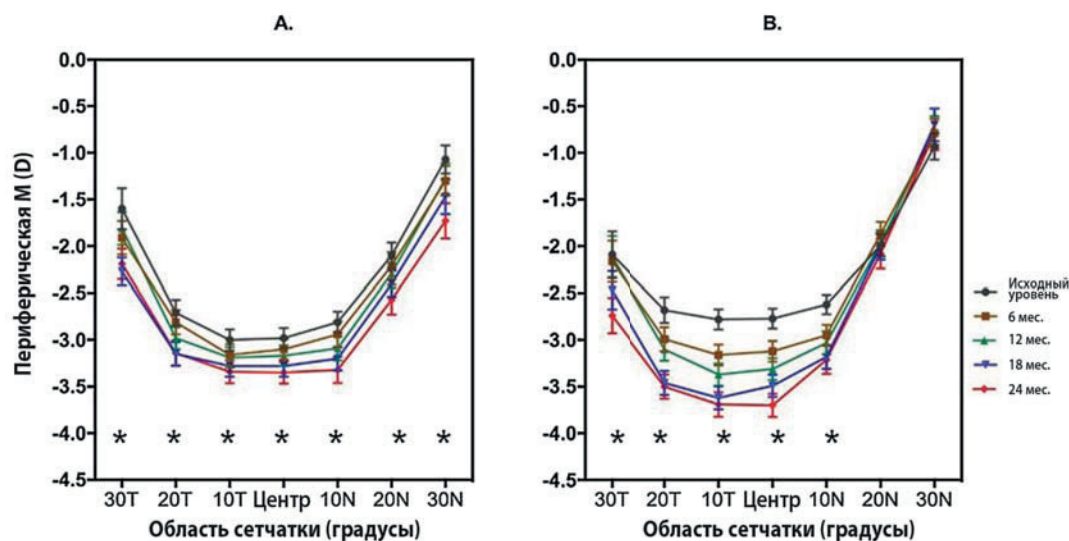


Рис.1. (А) Изменение периферической рефракции по горизонтальному сечению сетчатки через 2 года в группе DIMS. (Б) Изменение периферической рефракции по горизонтальному сечению сетчатки через 2 года в группе SV. Вертикальные отрезки показывают стандартную ошибку среднего (SEM). Значение P считалось значимым, если после поправки Бонферрони было <0,008.

Звездочкой (*) отмечены измерения, для которых разница между базовым значением и результатом через 24 месяца внутри группы статистически значима (P<0,008; парный t-критерий).

неподвижно, а вращать глаза.³⁰ Периферическую рефракцию измеряли для правого глаза, так как имеется хорошая корреляция зрительных характеристик между обоими глазами.^{23,31} В исследуемой группе детей коэффициент корреляции между правым и левым глазом был 0,91 для центральной рефракции (M), 0,97 для AL, 0,94 для кривизны роговицы по крутому меридиану и 0,97 для кривизны роговицы по плоскому меридиану.²³ Аксиальную длину (AL) измеряли 5 раз с помощью

IOL Master (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) и потом получали среднее значение. Для анализа измеренные значения силы сферы (S), силы цилиндра (C) и оси (Θ) переводили в параметры вектора оптической силы с помощью обычных формул:

$$\begin{aligned}
 M &= S + C/2 \\
 J_0 &= -(C/2) \cos(2\Theta) \\
 J_{45} &= -(C/2) \sin(2\Theta)
 \end{aligned}$$

Положительные значения J_0 соответствуют астигматизму прямого типа, отрицательные – обратного типа. Значения J_{45} соответствуют астигматизму с косыми осями. RPR рассчитывали вычитанием из центральной рефракции периферической. Положительные значения RPR соответствуют гиперметропической RPR, отрицательные – миопической. В нашей предыдущей публикации сообщалось, что в начале исследования между группами DIMS и SV не было статистически значимых различий в возрасте, поле, центральной M и AL ($p > 0,005$).

Анализ данных

Весь статистический анализ был проведен с помощью пакета IBM SPSS v.16.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Для анализа данных использовали данные для правого глаза, все данные имели нормальное распределение. Для оценки влияния ношения DIMS и SV линз на изменения со временем периферической рефракции и RPR применяли метод ANOVA для повторных измерений. Для сравнения различий в RPR между двумя группами использовали t-критерий. Разницу между назальными и темпоральными значениями рефракционной ошибки оценивали с применением парного t-критерия. Считая изменения центрального M и изменения AL зависимыми, применяли линейную регрессию для анализа зависимости между (1) базовым значением RPR M (в начале исследования) и миопическим сдвигом, (2) базовым значением RPR M и аксиальным удлинением, (3) изменением PRP M и миопическим сдвигом и (4) изменением PRP M и аксиальным удлинением, с коррекцией на разницу в поле и возрасте между группами. Статистически значимым считали значения

$P < 0,05$; при необходимости применялись поправки Бонферрони. Скорректированный уровень значимости был определен как 0,008, поскольку рефракцию измеряли в 6 зонах сетчатки правого глаза для каждого участника.

Результаты

Периферическая рефракция (M, J_0 , J_{45})

Полученные в исследовании через каждые 6 месяцев значения периферической M в группах DIMS и SV представлены в табл.1 и на рис.1. Разница между базовыми значениями M периферической рефракции для групп DIMS и SV не была статистически значимой (независимый t-критерий, $P > 0,05$). Через 2 года обе группы продемонстрировали устойчивое увеличение миопического сдвига как в центре, так и на периферии, но характер сдвига был различным.

В группе DIMS наблюдался миопический сдвиг с периферической M в диапазоне от -0,34 D до -0,60 D во всех горизонтальных областях измерения сетчатки (парный t-критерий, $P < 0,0001$); причем характер сдвига в назальных и темпоральных областях сетчатки был симметричным (рис.1). При сравнении назальных и темпоральных областей сетчатки видно, что разница сдвига в соответствующих областях была клинически незначительной; среднее значение разницы на 10° было $0,17 \pm 0,49$ D ($P = 0,003$), на 20° $0,04 \pm 0,71$ D ($P = 0,65$) и на 30° $0,23 \pm 1,71$ D ($P = 0,37$).

В группе SV в тех же областях наблюдался заметный миопический сдвиг через 2 года с широким разбросом значений от -0,59 D до -0,91 D ($P < 0,0001$); причем характер сдвига в назальных и темпоральных областях

Таблица 2. Средние значения RPR M в группах DIMS и SV через 2 года

Группа	10Т	20Т	30Т	10N	20N	30N
Исходный уровень						
DIMS	-0.03 (0.47)	0.26 (0.91)	1.39 (1.49)	0.16 (0.41)	0.88 (0.89)	1.89 (1.20)
SV	-0.01 (0.35)	0.09 (0.93)	0.66 (1.64)	0.15 (0.38)	0.78 (0.72)	1.84 (1.15)
P^\dagger	0.77	0.25	0.02	0.84	0.46	0.80
6 мес.						
DIMS	-0.05 (0.41)	0.29 (0.75)	1.15 (0.97)	0.16 (0.82)	0.89 (0.94)	1.80 (1.07)
SV	-0.04 (0.34)	0.13 (0.72)	0.97 (1.40)	0.18 (0.44)	1.25 (0.86)	2.33 (1.19)
P^\dagger	0.77	0.17	0.46	0.90	0.01	0.003*
12 мес.						
DIMS	-0.01 (0.42)	0.19 (0.70)	1.21 (1.05)	0.08 (0.46)	0.88 (0.87)	1.90 (1.18)
SV	-0.06 (0.34)	0.21 (0.67)	1.15 (1.45)	0.28 (0.60)	1.35 (0.92)	2.55 (1.26)
P^\dagger	0.44	0.86	0.81	0.02	0.001*	0.001*
18 мес.						
DIMS	0.00 (0.45)	0.14 (0.80)	1.05 (0.99)	0.09 (0.78)	0.88 (1.00)	1.84 (1.35)
SV	-0.13 (0.35)	0.03 (0.70)	0.96 (1.23)	0.31 (0.55)	1.48 (0.90)	2.70 (1.31)
P^\dagger	0.04	0.34	0.67	0.04	< 0.0001*	< 0.0001*
24 мес.						
DIMS	0.01 (0.47)	0.21 (0.78)	1.15 (1.31)	0.03 (0.56)	0.80 (0.89)	1.63 (1.42)
SV	0.01 (0.68)	0.20 (0.80)	1.00 (1.39)	0.49 (0.86)	1.62 (1.10)	2.88 (1.42)
P^\dagger	0.98	0.97	0.52	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*

† Значение P считалось значимым, если после поправки Бонферрони было <0,008.

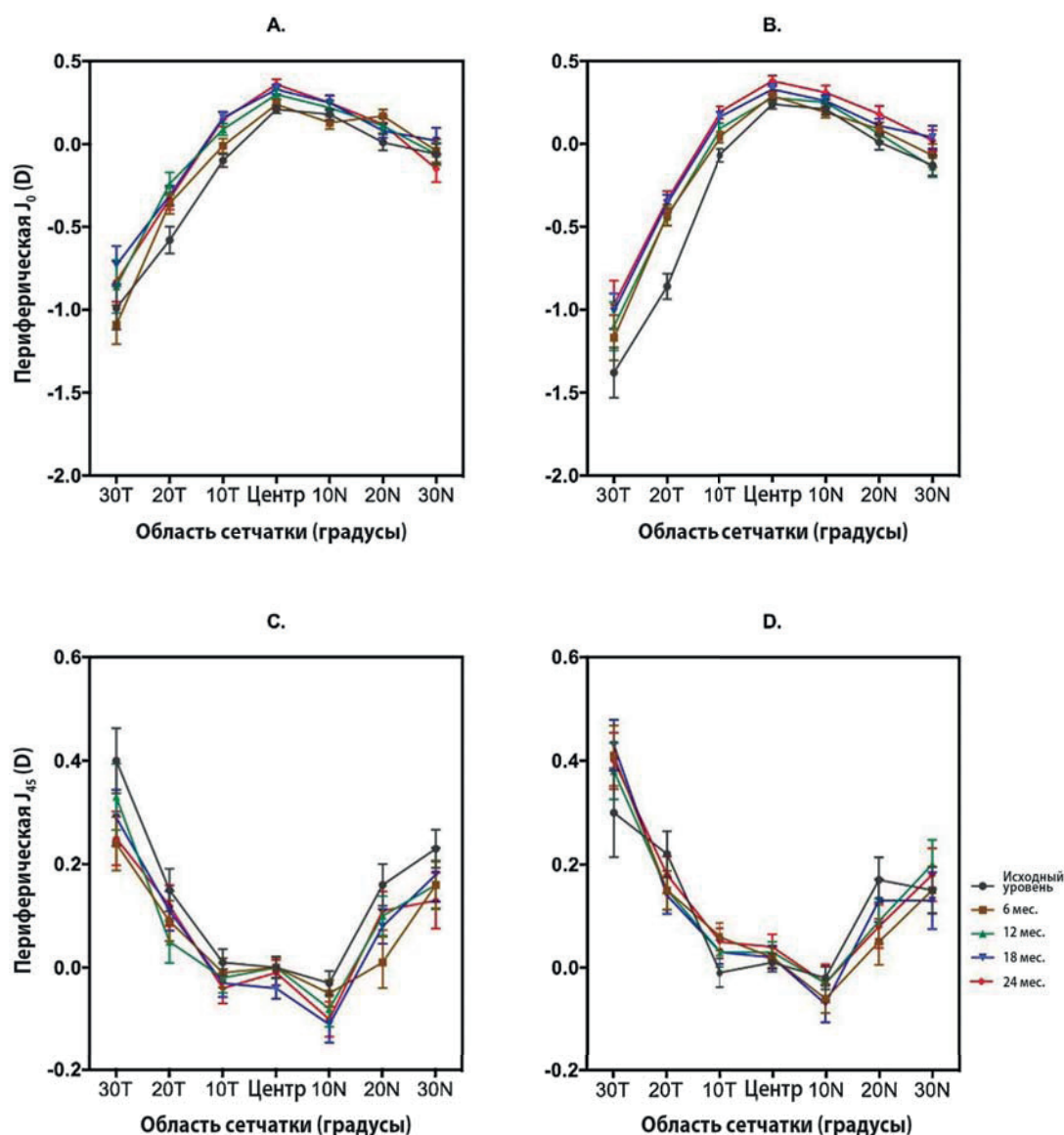


Рис.2. (А) Изменение периферической J_0 в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе DIMS. (В) Изменение периферической J_0 в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе SV. (С) Изменение периферической J_{45} в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе DIMS. (D) Изменение периферической J_{45} в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе SV. Вертикальные отрезки показывают стандартную ошибку среднего (SEM).

сетчатки был асимметричным (рис.1). В темпоральной области в отличие от назальной наблюдался заметный миопический сдвиг: на 10° средняя разница составила $-0,32 \pm 0,62$ D ($P < 0,0001$), на 20° $-0,69 \pm 0,95$ D ($P < 0,0001$) и на 30° $-0,85 \pm 1,52$ D ($P = 0,001$).

Таким образом, группа DIMS продемонстрировала более однородный миопический сдвиг во всех областях сетчатки, в то время как в группе SV миопический сдвиг был асимметричным. Сравнение двух групп показывает, что в группе DIMS наблюдался значительно больший миопический сдвиг периферической M на 30N (средняя разница $-0,70 \pm 0,18$ D) и 20N (средняя разница $-0,38 \pm 0,14$ D) и значительно более слабый на 10T

($0,57 \pm 0,12$ D) по сравнению с группой SV.

Не было выявлено статистически значимой разницы в периферических J_0 и J_{45} между двумя группами на момент начала исследования (во всех областях, $P > 0,05$). В группе DIMS через два года периферическая J_0 продемонстрировала значительный положительный сдвиг на 10T и 20T с изменением на $0,25 \pm 0,33$ D ($P < 0,0001$) и $0,25 \pm 0,47$ D ($P < 0,0001$), соответственно. В группе SV значительный положительный сдвиг наблюдался на 10T (средняя разница $0,29 \pm 0,28$ D, $P < 0,0001$), на 20T (средняя разница $0,54 \pm 0,50$ D, $P < 0,0001$), на 20N (средняя разница $0,17 \pm 0,38$ D, $P < 0,0001$) и на 30N (средняя разница $0,16 \pm 0,47$ D, $P = 0,004$). Изменений перифери-

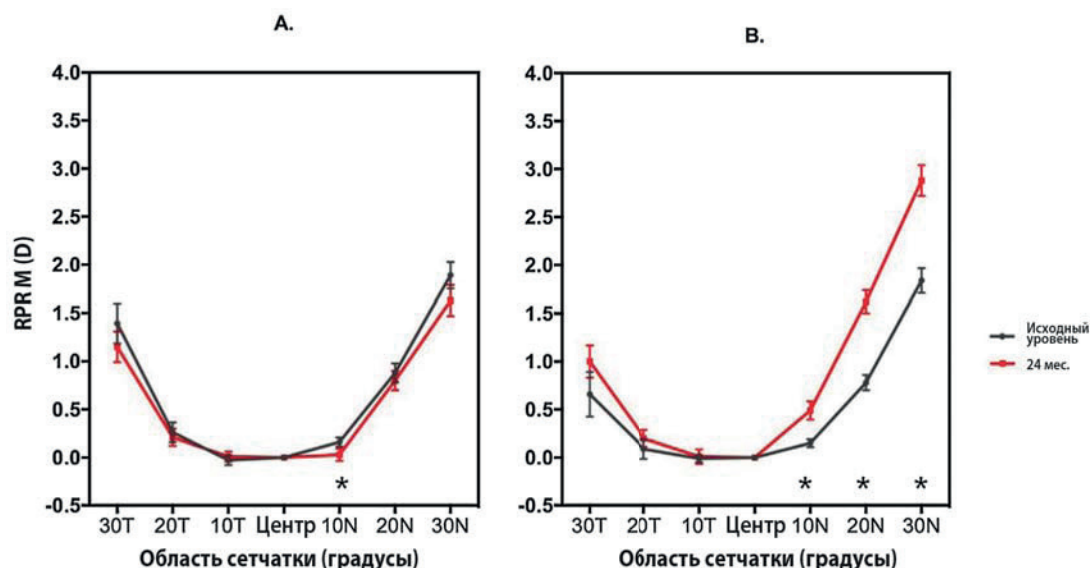


Рис.3. (А) Изменение RPR M в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе DIMS. (В) Изменение RPR M в горизонтальном сечении сетчатки через 2 года в группе SV. Вертикальные отрезки показывают стандартную ошибку среднего (SEM). Значение P считалось значимым, если после поправки Бонферрони было <0,008. *Значение P<0,008 указывает, что разница между исходным значением и через 24 месяца статистически значима.

ческой J_{45} в группах DIMS и SV не было выявлено (во всех областях, $P > 0,05$). Не было значительной разницы в периферических J_0 и J_{45} между двумя группами через 2 года с поправками Бонферрони ($P > 0,008$; рис.2).

Относительная периферическая рефракция (сферический эквивалент)

В табл.2. и на рис.3 представлены значения RPR M (сферический эквивалент относительной периферической рефракции) в группах DIMS и SV через 2 года. На начало исследования не было существенной разницы между группами в величине RPR M после коррекции Бонферрони (при всех углах, для всех $P > 0,008$).

Через 2 года миопический сдвиг для всех периферических рефракций увеличился пропорционально изменению центральной рефракции, и поэтому для группы DIMS наблюдалась достаточно постоянная величина RPR M. Несмотря на значительное уменьшение гиперметропического RPR M на 10N (средняя разница $-0,13 \pm 0,43$ D, $P < 0,0001$) в группе DIMS, все изменения были признаны не имеющими клинического значения.

В группе SV существенные гиперметропические сдвиги в RPR наблюдались в назальной области сетчатки со средними изменениями $0,27 \pm 0,45$ D, $0,75 \pm 0,72$ D и $0,98 \pm 0,76$ D на 10N, 20N и 30N ($P < 0,0001$), но в темпоральной области сетчатки никаких заметных изменений не наблюдалось. Изменения RPR имели несимметричный характер.

Сравнение двух групп показало, что в SV группе по сравнению с группой DIMS имеется значительно больший гиперметропический RPR M на 10N (средняя разница $0,46 \pm 0,11$ D, $P < 0,0001$), 20N (средняя разница

$0,82 \pm 0,16$ D, $P < 0,0001$) и 30N (средняя разница $1,25 \pm 0,23$ D, $P < 0,0001$), но разница отсутствовала в темпоральной области

Корреляция RPR M с другими факторами

В группе SV не было выявлено заметной связи между базовым значением RPR M и прогрессированием миопии, а также не было связи между базовым значением RPR M и аксиальным удлинением во всех областях (линейная регрессия, $P > 0,05$). Однако изменения RPR M на 10N продемонстрировали значительную связь с прогрессированием миопии (стандартизованный коэффициент: $0,84$, $P = 0,003$) и аксиальным удлинением (стандартизованный коэффициент: $-0,79$, $P = 0,004$) после корректировки на разницу в поле и возрасте.

Дискуссия

Целью проведенной работы было изучение изменения формы сетчатки после применения миопического дефокуса для контроля миопии. Мы измеряли изменение периферической рефракции и RPR в группах детей, носивших очковые линзы DIMS и однофокальные (SV) в контролируемом рандомизированном исследовании на протяжении 2-х лет.

Через 2 года участники группы SV показали более значительные асимметричные изменения периферической M в темпоральной области сетчатки (назальном зрительном поле) по сравнению с назальной (темпоральным зрительным полем), и эта асимметрия увеличивалась с прогрессированием миопии, что согласуется с результатами предыдущих исследований.^{6,33} В ряде работ было выска-

зано предположение, что эта асимметрия может быть объяснена действием нескольких факторов, включая разницу в угле между оптической осью и зрительной осью (угол альфа),^{34,35} асимметрию глубины камеры стекловидного тела³⁶ и кривизну роговицы.³⁷ Полагают, что выраженный асимметричный периферический профиль может быть вызван разной скоростью растяжения глаза вдоль оси и в экваториальной области при прогрессировании миопии, и, в особенности, в глазах с более быстрым прогрессированием миопии.⁶ Напротив, после воздействия линз DIMS дети показали значительные изменения периферической M во всех областях сетчатки, что указывает на однородный миопический сдвиг по горизонтальному сечению сетчатки. Можно предположить, что у детей в группе DIMS происходит относительно более медленный и одинаковый по всем направлениям рост глаза, тогда как у детей в группе SV происходит более быстрое растяжение вдоль оси, чем в экваториальной области.

Изменения RPR также различаются в обеих группах. В группе SV через 2 года было выявлено значительное увеличение гиперметропического RPR M в назальной области сетчатки (в диапазоне примерно от 0,27 до 0,98 D), тогда как в группе DIMS наблюдали небольшое статистическое изменение RPR M, которое не имело клинического значения. Насколько нам известно, такие результаты впервые получены в исследовании на людях. В исследованиях на морских свинках были получены противоположные результаты;³⁸ было показано значительное увеличение гиперметропического RPR M после индуцирования на периферии миопического дефокуса. Возможно, что имеется область сетчатки, которая может распознать знак дефокуса и вызывать изменения в локальной области сетчатки.³⁷ Такая способность к распознаванию зависит от местоположения области или порога дефокуса, которые у человека могут отличаться от животных.³⁸

Хотя наблюдаемые в группе SV через 2 года изменения RPR M на 10N демонстрируют сильную связь с центральным миопическим сдвигом и аксиальным удлинением, исходное значение RPR M не позволяет предсказать прогрессирование миопии или аксиальное удлинение, что согласуется с выводами предыдущих исследований.⁴⁻⁷ Mutti et al.⁴ наблюдали изменение периферической рефракции на 30° назального зрительного поля и обнаружили, что периферическая рефракция оказывает слабое влияние на предсказание возникновения миопии и ее прогрессирования. Гиперметропический дефокус более вероятно является следствием аксиального удлинения, а не причиной прогрессирования миопии.³⁹ Он возникает потому, что при удлинении глазного яблока аксиальная длина увеличивается сильнее, чем экваториальный диаметр, что приводит к относительно более вытянутой форме глаза,^{1,40} что можно наблюдать как более слабую миопию на периферии сетчатки, чем в центральной фовеа.

Было высказано предположение, что RPR может быть использована для непрямого описания формы сетчатки.^{15,29} Более гиперметропическая RPR предполагает, что кривизна оболочки плоскости изображения меньше кривизны сетчатки,⁴¹ и при постоянных кривизне роговицы и аксиальной длине более высокая гиперметропическая RPR указывает на более крутую форму сетчатки.²⁹ Поэтому меньшая кривизна плоскости изображений по сравнению с формой сетчатки в группе SV указывает на более крутую форму сетчатки, тогда как в группе DIMS форма сетчатки была более плоской.

Относительно асимметричного профиля в группе SV заметим, что механизм замедленного периферического растяжения в группе SV остается неясным, и различные потенциальные механизмы обсуждались в предыдущей работе Mutti et al.⁸ Авторы высказали предположение, что недостаточность материала хрусталика может препятствовать экваториальному растяжению глаза, когда он растет.^{1,8}

Мы предположили, что равномерный характер роста глаза, который стимулирует больший периферический рост глаза, может быть механизмом нормального роста глаза или процесса эмметропизации. Обнаруженное в нашем исследовании замедление прогрессирования миопии и аксиального удлинения можно интерпретировать как переключение назад к скоординированному росту глаза. В группе SV аксиальное удлинение происходит быстрее по сравнению с экваториальным ростом и может указывать на нескоординированный рост глаза. Предположение об ограниченности экваториального растяжения растущего глаза означает возможность чрезмерного аксиального удлинения.⁴²

Недавно Pan⁴³ сообщил, что реакцию ганглионарных клеток сетчатки ON-OFF типа (RGCs) у мышей можно изменять дефокусированным изображением, и показал различные отклики на разную оптическую силу дефокуса изображения.⁴⁴ Мы предположили, что реакция RGCs может быть изменена оптической силой дефокуса, создаваемого линзой DIMS, и это может приводить к равномерному и симметричному характеру изменений периферической рефракции. Однако требуются дальнейшие исследования на животных.

Одним из ограничений проведенной работы является то, что в ней не измеряли периферическую длину глаза; измерение периферической длины глаза могло бы позволить реально оценить, что происходит с периферическим ростом глаза. Стоит отметить, что широкий диапазон стандартных отклонений относительно средних значений RPR может указывать на то, что реальная форма сетчатки может быть вариативной.^{2,15}

Имеется мало работ, в которых исследовали изменение периферической рефракции или RPR при

применении методов контроля миопии; и данная работа является первым исследованием, в котором показано, что контроль миопии с использованием миопического дефокуса с одновременным обеспечением четкого зрения приводит к изменениям среднепериферической рефракции и RPR по сравнению с SV линзами. Наше описание формы сетчатки в двух группах является лишь частью общей картины; необходимо проведение дальнейших исследований формы сетчатки и глаза с применением таких методов изучения изображений, как магнитно-резонансная томография или ультразвуковое В-сканирование. Требуются дальнейшие исследования для понимания механизма характера изменений периферической рефракции при контроле миопии с использованием миопического дефокуса.

Литература

- Mutti DO, Sholtz RI, Friedman NE, Zadnik K. Peripheral refraction and ocular shape in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1022–1030.
- Sng CC, Lin XY, Gazzard G, et al. Peripheral refraction and refractive error in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1181–1190.
- Hoogerheide J, Rempert F, Hoogenboom W. Acquired myopia in young pilots. *Ophthalmologica.* 1971;163:209–215.
- Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, et al. Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:199–205.
- Sng CC, Lin XY, Gazzard G, et al. Change in peripheral refraction over time in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7880–7887.
- Lee TT, Cho P. Relative peripheral refraction in children: twelve-month changes in eyes with different ametropias. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:283–293.
- Radhakrishnan H, Allen PM, Calver RI, et al. Peripheral refractive changes associated with myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1573–1581.
- Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2510–2519.
- Rosén R, Lundström L, Unsbo P, Atchison DA. Have we misinterpreted the study of Hoogerheide et al. (1971)? *Optom Vis Sci.* 2012;89:1235–1237.
- Tse DY, Lam CS, Guggenheim JA, et al. Simultaneous defocus integration during refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5352–5359.
- Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res.* 2009;49:2386–2392.
- Arumugam B, Hung LF, To CH, Holden B, Smith EL, 3rd. The effects of simultaneous dual focus lenses on refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7423–7432.
- Arumugam B, Hung LF, To CH, Sankaridurg P, Iii EL. The effects of the relative strength of simultaneous competing defocus signals on emmetropization in infant rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3949–3960.
- Liu Y, Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1078–1086.
- Stone R, Flitcroft D. Ocular shape and myopia. *Ann Acad Med Singapore.* 2004;33:7–15.
- Sankaridurg P, Holden B, Smith E, 3rd, et al. Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9362–9367.
- Lam CS, Tang WC, Tse DY, Tang YY, To CH. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:40–45.
- Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology.* 2011;118:1152–1161.
- Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci.* 2019;96:556–567.
- Lin Z, Martinez A, Chen X, et al. Peripheral defocus with single-vision spectacle lenses in myopic children. *Optom Vis Sci.* 2010;87:4–9.
- Taberner J, Vazquez D, Seidemann A, Uttenweiler D, Schaeffel F. Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. *Vision Res.* 2009;49:2176–2186.

Заключение

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором показано, что контроль миопии с применением миопического дефокуса с одновременным обеспечением четкого зрения приводит к изменениям периферической рефракции. Контроль миопии, использующий миопический среднепериферический дефокус, вызывает изменения периферической рефракции и замедляет прогрессирование центральной миопии, наиболее вероятно путем изменения общей формы сетчатки. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма этого вмешательства.

Исследование проведено при поддержке компании Noya Corporation.

- Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci.* 2010;87:631–641.
- Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:363–368.
- McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:307–338.
- Rada JAS, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res.* 2006;82:185–200.
- Schmid G. Retinal steepness vs. myopic shift in children. 2004;12:23.
- Verkicharla PK, Suheimat M, Schmid KL, Atchison DA. Peripheral refraction, peripheral eye length, and retinal shape in myopia. *Optom Vis Sci.* 2016;93:1072–1078.
- Mutti DO, Sinnott LT, Reuter KS, et al. Peripheral refraction and eye lengths in myopic children in the bifocal lenses in nearsighted kids (BLINK) study. *Transl Vis Sci Tech.* 2019;8(2):17.
- Verkicharla PK, Mathur A, Mallen EA, Pope JM, Atchison DA. Eye shape and retinal shape, and their relation to peripheral refraction. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:184–199.
- Radhakrishnan H, Charman WN. Peripheral refraction measurement: does it matter if one turns the eye or the head? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:73–82.
- Lam CS, Lam CH, Cheng SC, Chan LY. Prevalence of myopia among Hong Kong Chinese schoolchildren: changes over two decades. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:17–24.
- Thibos LN, Wheeler W, Horner D. Power vectors: an application of Fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optom Vis Sci.* 1997;74:367–375.
- Atchison DA, Pritchard N, White SD, Griffiths AM. Influence of age on peripheral refraction. *Vision Res.* 2005;45:715–720.
- Calver R, Radhakrishnan H, Osuobeni E, O'Leary D. Peripheral refraction for distance and near vision in emmetropes and myopes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27:584–593.
- Charman WN, Atchison DA. Decentred optical axes and aberrations along principal visual field meridians. *Vision Res.* 2009;49:1869–1876.
- Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J, Arumugam B. Effects of local myopic defocus on refractive development in monkeys. *Optom Vis Sci.* 2013;90:1176–1186.
- Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL. Peripheral refraction along the horizontal and vertical visual fields in myopia. *Vision Res.* 2006;46:1450–1458.
- Bowrey HE, Zeng G, Tse DY, et al. The effect of spectacle lenses containing peripheral defocus on refractive error and horizontal eye shape in the guinea pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2705–2714.
- Atchison DA, Jones CE, Schmid KL, et al. Eye shape in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3380–3386.
- Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL, Scott DH, Jones CE, Pope JM. Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2698–2707.
- Shen J, Clark CA, Soni PS, Thibos LN. Peripheral refraction with and without contact lens correction. *Optom Vis Sci.* 2010;87:642–655.
- Mutti DO, Zadnik K, Fusaro RE, Friedman NE, Sholtz RI, Adams AJ. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:120–133.
- Pan F. Defocused image changes signaling of ganglion cells in the mouse retina. *Cells.* 2019;8:640.
- Banerjee S, Wang Q, So CH, Pan F. Defocused images change multineuronal firing patterns in the mouse retina. *Cells.* 2020;9:530.

Defocus Incorporated Multiple Segments Spectacle Lenses Changed the Relative Peripheral Refraction: A 2-Year Randomized Clinical Trial

Han Yu Zhang,¹ Carly Siu Yin Lam,¹ Wing Chun Tang,¹ Myra Leung,^{1,2} and Chi Ho To¹

¹Centre for Myopia Research, School of Optometry, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong

²Discipline of Optometry and Vision Science, Faculty of Health, University of Canberra, Canberra, Australia

Correspondence: Carly Siu Yin Lam, Centre for Myopia Research, School of Optometry, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong; carly.lam@polyu.edu.hk

Received: November 6, 2019

Accepted: April 6, 2020

Published: May 27, 2020

Citation: Zhang HY, Lam CSY, Tang WC, Leung M, To CH. Defocus Incorporated Multiple Segments spectacle lenses changed the relative peripheral refraction: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(5):53. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.5.53>

PURPOSE. To compare changes in relative peripheral refraction (RPR) associated with myopia progression in myopic children wearing Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) lenses and single vision (SV) spectacle lenses over 2 years.

METHODS. A 2-year double-blind, randomized controlled trial was conducted on 183 myopic children. Subjects were allocated to either wearing DIMS (n = 93) or SV spectacle lenses (n = 90). Peripheral refraction at 10°, 20°, and 30° of the nasal (10N, 20N, 30N) and temporal (10T, 20T, 30T) retinal eccentricities, central refraction, and axial length after cycloplegia were monitored every 6 months.

RESULTS. DIMS group showed symmetrical peripheral myopic shifts between the nasal and temporal retina (comparing myopic shifts between the nasal and temporal retina, the difference between the corresponding eccentricities were nonclinically significance). SV group showed asymmetrical peripheral myopic shifts between the nasal and temporal retina, with more myopic shifts (all $P \leq 0.001$) at 10T (-0.32 ± 0.62 diopters [D]), at 20T (-0.69 ± 0.95 D), and 30T (-0.85 ± 1.52 D). No significant changes in RPR spherical equivalent (M) were noted in the DIMS group, whereas significant increases (all $P < 0.0001$) in hyperopic RPR M were observed at 10N (0.27 ± 0.45 D), 20N (0.75 ± 0.72 D), and 30N (0.98 ± 0.76 D) in the SV group.

CONCLUSIONS. Wearing DIMS lenses resulted in a significantly different peripheral refraction profile and RPR changes, as well as significant myopia control effects when compared with SV lenses. Myopia control adopting myopic defocus in the midperiphery influenced peripheral refraction and slowed central myopia progression, most likely through alteration of overall retinal shape.

Keywords: myopia control, myopic defocus, relative peripheral refraction, retinal shape

Typically, myopes display hyperopic relative peripheral refraction (RPR), whereas emmetropes and hyperopes display myopic RPR.^{1,2} Previous studies on the relationship between RPR and myopia onset, and between RPR and myopia progression remains controversial.^{3–8} Hoogerheide et al.³ measured refraction along 120° of the horizontal visual field in young adults (hyperopes and emmetropes) who were undertaking pilot training. They found 65% of emmetropes and hyperopes who developed myopia afterward showed hyperopic RPR, however, it was not clear whether the RPR was measured at the beginning or at the end of the study.⁹ This was the first longitudinal study to report the relationship between RPR and myopia development.

Mutti et al.⁸ found that more hyperopic RPR within 2 to 4 years before myopia onset may be one of the factors predicting the onset of myopia; however, RPR was stable from the year of onset to 5 years following myopia onset. In a later report, Mutti et al.⁴ investigated children from different ethnicities, including Asians, African-Americans,

and Caucasians, and reported that RPR showed a weak consistent influence on the risk of myopia onset and development or axial elongation. Sng et al.⁵ monitored changes in central and peripheral refraction in Singapore Chinese children over 1 year and found that peripheral refraction did not predict myopia onset or influence myopia progression.

It has been well documented among animal studies that more hyperopic defocus leads to greater myopia progression,^{10,11} while inducing myopic defocus retarded myopia progression.^{10,12–14} Findings in infant monkeys^{12,13} and chicks^{10,14} suggested that spatial resolution at the anatomic level of the optical pathway could modulate overall eye growth.¹⁵ Animal studies using contact lenses with embedded myopic defocus found that myopia progression could be slowed by 20% to 60%.^{16–19}

In our previous clinical trial, using the Defocus Incorporated Soft Contact lenses, which incorporated a myopic defocus of +2.50 diopters (D) for myopic children, significant retardation of myopia progression of approximately 60% over 2 years was seen for those who wore these lenses

Copyright 2020 The Authors

iovs.arvojournals.org | ISSN: 1552-5783

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



for more than 7 hours per day.¹⁷ In another study using the MiSight soft contact lenses (Cooper Vision, Inc., Pleasanton, CA, USA) or single vision (SV) contact lenses in a randomized clinical trial, there was significantly less myopia progression by 59% and less axial elongation by 52% in children who wore MiSight lenses for 3 years compared with children who wore SV contact lenses.¹⁹ This suggested that myopic defocus could slow myopia progression in myopic children.^{17,19}

When correcting myopia using traditional spectacle lenses, on-axis light will focus on the fovea, whereas off-axis light will lead to peripheral hyperopic defocus^{20,21}; this has been hypothesized to be a possible trigger for myopia progression. Sankaridurg et al.²² found there were no statistically significant effects in myopia retardation after wearing spectacle lenses with incorporated myopic defocus in the periphery over 1 year compared with SV lenses.¹⁶ This differed from the results of our recent Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacles clinical trial. The DIMS lens comprises a central correction zone surrounded by multiple segments of constant myopic defocus (+3.50 D) at the midperiphery, which can simultaneously provide clear central vision and peripheral myopic defocus.²³ We previously reported that wearing the DIMS lenses over 2 years resulted in significant retardation of myopia progression of up to 59% and slowing of axial elongation by up to 60% when compared with wearing SV spectacle lenses.²³

The majority of previous studies of investigating myopic defocus have reported myopia control effects as changes in ocular refraction and axial length (AL), with few reporting the changes in retinal shape. Some studies have reported that retinal shape might be a determinant for the development of myopia through biomechanical factors, such as the thinning of the sclera and localized ectasia of the posterior sclera during myopia development.^{24,25} Significant correlations between peripheral eye length and peripheral refraction have been found.^{26–28} Therefore peripheral refraction or RPR, which can be easily measured and monitored by clinicians, have been used to indirectly describe the retinal shape.^{15,29} To date, few studies have reported changes of RPR after myopia control using myopic defocus in humans. In the DIMS project,²³ the effects of DIMS spectacle lens wear on RPR was investigated. The changes in RPR and retinal shape between the DIMS and SV groups were reported in the current article. The data from the DIMS project²³ were used in the current article to investigate the influence of DIMS and SV spectacle lens wear on RPR.

METHODS

A randomized and double-blind clinical trial was conducted at the Centre for Myopia Research, School of Optometry, the Hong Kong Polytechnic University between August 2014 and July 2017.²³ The children were randomly assigned to wear either the DIMS lens (treatment group) or SV spectacle lens (control group). The recruitment criteria are listed as follows.

Inclusion criteria were:

1. Hong Kong Chinese children ages 8–13 years
2. Central spherical equivalent (M): -1.00 to -5.00 D
3. Astigmatism and anisometropia of 1.50 D or less
4. Monocular best-corrected visual acuity of 0.00 logMAR (6/6) or better
5. Acceptance of random group allocation and the masked study design

Exclusion criteria were:

1. Strabismus and binocular vision abnormalities
2. Ocular and systemic abnormalities
3. Prior experience of myopia control

The study was approved by the Human Subjects Ethics Subcommittee of The Hong Kong Polytechnic University and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the parents or guardians of all participants. The procedure of randomization has been described previously.²³ The children and their parents were masked to group allocation. The masking procedures fulfilled the Consolidated Standards of Reporting Trials Requirements for a double-blinded trial.

A standardized eye examination was performed every 6 months over the 2-year trial period. Corneal power was measured by Shin-Nippon NVision-K 5001 (Ajinomoto Trading Inc., Tokyo, Japan) autorefractor without cycloplegia. One drop of proparacaine 0.4% followed by 1 to 2 drops of cyclopentolate HCL 1% were used to induce cycloplegia. Central and peripheral refraction across the horizontal retinal eccentricities were measured five times by using a Shin-Nippon NVision-K 5001 autorefractor with the Maltese cross-target placed at the straight-ahead position (center) and 10° , 20° , and 30° at nasal (10N, 20N, 30N) and temporal (10T, 20T, 30T) retinal eccentricity. Subjects were asked to keep their head stationary and turn their eyes to fixate on the different targets.³⁰ Peripheral refraction was measured in the right eye because the ocular biometry between the two eyes was highly correlated.^{23,31} In this group of children, the correlation coefficient between right and left eye was 0.91 for the central M , 0.97 for AL, 0.94 for the steep corneal curvature, and 0.97 for flat corneal curvature.²⁵ AL was measured five times by using the IOL Master (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) and then averaged. Spherocylindrical refraction measurements regarding spherical power (S), cylindrical power (C), and axis (θ) were converted into a power vector by a conventional formula for analysis.³²

$$M = S + C/2$$

$$J_0 = -(C/2)\cos(2\theta)$$

$$J_{45} = -(C/2)\sin(2\theta)$$

Positive J_0 represents with-the-rule astigmatism, whereas negative results represent against-the-rule astigmatism. The J_{45} stands for oblique astigmatism. RPR is calculated as central refraction subtracted from peripheral refraction. A positive RPR is considered hyperopic RPR, whereas negative RPR is considered myopic RPR. Our previous article reported that there were no statistically significant differences in age, sex proportion, central M , or AL between the DIMS and SV groups ($P > 0.05$) at baseline.²³

Data Analyses

All statistical analyses were performed using IBM SPSS v.16.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The right eye was used for data analyses, and all data were normally distributed. Repeated measures ANOVA was used to assess the impact of DIMS and SV lenses wear on the changes of peripheral refraction and RPR over time. Independent t -tests were used to compare differences in RPR between the two

TABLE 1. Mean (SD) of Peripheral Refraction M in the DIMS and SV Group Over 2 Years

Group	10T	20T	30T	10N	20N	30N
<i>Baseline</i>						
DIMS	-3.00 (1.02)	-2.71 (1.23)	-1.60 (1.58)	-2.81 (0.99)	-2.10 (1.22)	-1.07 (1.33)
SV	-2.78 (0.98)	-2.68 (1.23)	-2.09 (1.74)	-2.62 (0.93)	-1.99 (1.06)	-0.93 (1.28)
P^{\dagger}	0.16	0.86	0.14	0.21	0.55	0.49
<i>6-Month</i>						
DIMS	-3.16 (0.99)	-2.81 (1.15)	-1.91 (1.24)	-2.94 (1.26)	-2.21 (1.29)	-1.30 (1.41)
SV	-3.16 (1.01)	-2.99 (1.16)	-2.16 (1.56)	-2.95 (1.01)	-1.87 (1.19)	-0.79 (1.38)
P^{\dagger}	0.98	0.32	0.40	0.96	0.08	0.02
<i>12-Month</i>						
DIMS	-3.19 (0.98)	-2.98 (1.05)	-1.81 (1.15)	-3.09 (1.15)	-2.29 (1.38)	-1.28 (1.50)
SV	-3.37 (1.07)	-3.10 (1.09)	-2.11 (1.66)	-3.03 (1.12)	-1.97 (1.27)	-0.76 (1.39)
P^{\dagger}	0.26	0.85	0.32	0.74	0.12	0.003*
<i>18-Month</i>						
DIMS	-3.28 (1.02)	-3.15 (1.12)	-2.27 (1.16)	-3.20 (1.13)	-2.40 (1.24)	-1.47 (1.54)
SV	-3.62 (1.11)	-3.46 (1.16)	-2.47 (1.63)	-3.18 (1.16)	-2.00 (1.28)	-0.70 (1.53)
P^{\dagger}	0.05	0.08	0.45	0.94	0.05	0.003*
<i>24-Month</i>						
DIMS	-3.34 (1.10)	-3.14 (1.20)	-2.19 (1.35)	-3.32 (1.26)	-2.57 (1.41)	-1.73 (1.68)
SV	-3.69 (1.20)	-3.50 (1.16)	-2.74 (1.56)	-3.21 (1.37)	-2.08 (1.43)	-0.79 (1.60)
P^{\dagger}	0.06	0.06	0.03	0.59	0.03	<0.0001*

[†] The P value was considered as significant if <0.008 after Bonferroni adjustment.

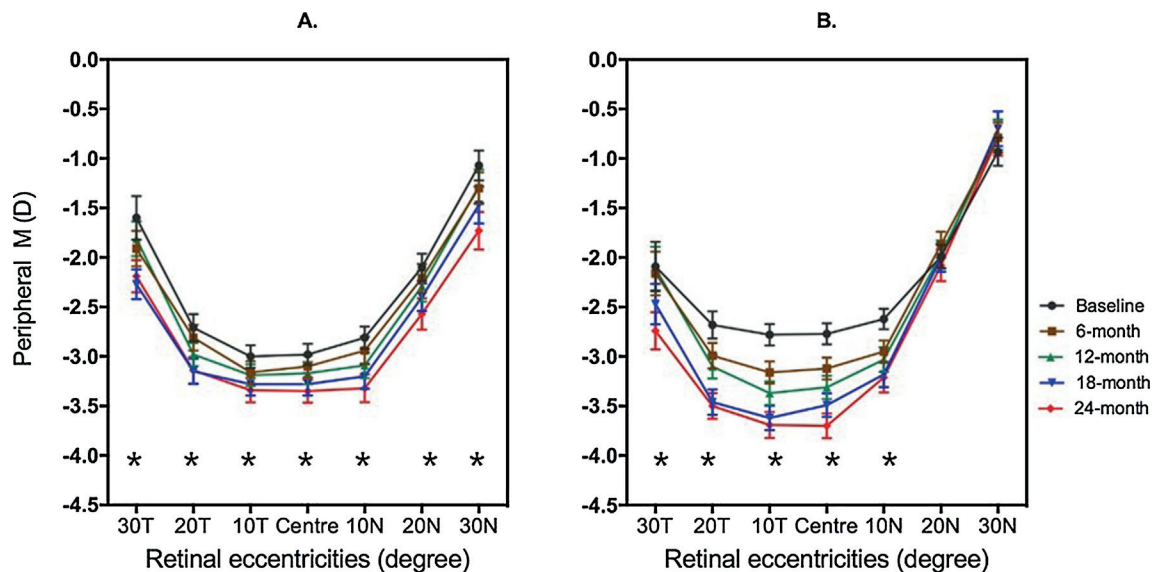


FIGURE 1. (A) Peripheral refraction changes across the horizontal retina over 2 years in the DIMS group. (B) Peripheral refraction changes across the horizontal retina over 2 years in the SV group. Error bars denote the SEM. The significance of the P value was considered as <0.008 after Bonferroni adjustment. * P <0.008 indicates the significant difference between baseline and 24 months within the group (paired t -test).

groups. The difference in refractive error between the nasal retina and temporal retina was compared by a paired t -test. With changes in central M and changes in AL as the dependent variable, linear regressions were performed to analyze the relationship between (1) baseline RPR M and myopic shifts, (2) baseline RPR M and axial elongation, (3) changes in RPR M and myopic shifts, and (4) changes in RPR M and axial elongation, adjusting for sex and age in the SV group. A P value of <0.05 was considered statistically significant; Bonferroni adjustment was applied when applicable. The adjusted significance level was set to 0.008 as refraction was measured at six retinal eccentricities in the right eye of each subject.

RESULTS

Peripheral Refraction (M, J_0, J_{45})

Table 1 and Figure 1 show the results of peripheral M in the DIMS and SV groups at 6-month intervals. There were no significant differences in peripheral refraction M across the horizontal retina between the two groups at the baseline (independent t -test, P > 0.05). After 2 years, both groups have shown a steady increase in myopic shift centrally and peripherally, but the patterns of the shift were different.

All the horizontal retinal eccentricities in the DIMS showed myopic shifts in peripheral M with a range from -0.34 to -0.60 D (paired t -test, P < 0.0001), and presenting

TABLE 2. Mean (SD) of RPR *M* in the DIMS and SV Group Over 2 Years

Group	10T	20T	30T	10N	20N	30N
<i>Baseline</i>						
DIMS	-0.03 (0.47)	0.26 (0.91)	1.39 (1.49)	0.16 (0.41)	0.88 (0.89)	1.89 (1.20)
SV	-0.01 (0.35)	0.09 (0.93)	0.66 (1.64)	0.15 (0.38)	0.78 (0.72)	1.84 (1.15)
<i>P</i> [†]	0.77	0.25	0.02	0.84	0.46	0.80
<i>6-Month</i>						
DIMS	-0.05 (0.41)	0.29 (0.75)	1.15 (0.97)	0.16 (0.82)	0.89 (0.94)	1.80 (1.07)
SV	-0.04 (0.34)	0.13 (0.72)	0.97 (1.40)	0.18 (0.44)	1.25 (0.86)	2.33 (1.19)
<i>P</i> [†]	0.77	0.17	0.46	0.90	0.01	0.003*
<i>12-Month</i>						
DIMS	-0.01 (0.42)	0.19 (0.70)	1.21 (1.05)	0.08 (0.46)	0.88 (0.87)	1.90 (1.18)
SV	-0.06 (0.34)	0.21 (0.67)	1.15 (1.45)	0.28 (0.60)	1.35 (0.92)	2.55 (1.26)
<i>P</i> [†]	0.44	0.86	0.81	0.02	0.001*	0.001*
<i>18-Month</i>						
DIMS	0.00 (0.45)	0.14 (0.80)	1.05 (0.99)	0.09 (0.78)	0.88 (1.00)	1.84 (1.35)
SV	-0.13 (0.35)	0.03 (0.70)	0.96 (1.23)	0.31 (0.55)	1.48 (0.90)	2.70 (1.31)
<i>P</i> [†]	0.04	0.34	0.67	0.04	<0.0001*	<0.0001*
<i>24-Month</i>						
DIMS	0.01 (0.47)	0.21 (0.78)	1.15 (1.31)	0.03 (0.56)	0.80 (0.89)	1.63 (1.42)
SV	0.01 (0.68)	0.20 (0.80)	1.00 (1.39)	0.49 (0.86)	1.62 (1.10)	2.88 (1.42)
<i>P</i> [†]	0.98	0.97	0.52	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*

[†] The *P* value was considered as significant if <0.008 after Bonferroni adjustment.

a symmetrical pattern of myopic shifts between the nasal and temporal retina (Fig. 1). When comparing between the nasal and temporal retina, the difference between the corresponding eccentricities were all clinically not significant, with the mean difference at 10° was 0.17 ± 0.49 D ($P = 0.003$), at 20° was 0.04 ± 0.71 D ($P = 0.65$), and at 30° was 0.23 ± 1.71 D ($P = 0.37$).

The SV group showed significant myopic shifts at certain eccentricities, with a larger range from -0.59 to -0.91 D ($P < 0.0001$) over 2 years, and presenting an asymmetrical pattern of myopic shifts between the nasal and temporal retina (Fig. 1). There were more myopic shifts at the temporal retina compared with the nasal retina over 2 years; mean difference at 10° was -0.32 ± 0.62 D ($P < 0.0001$), at 20° was -0.69 ± 0.95 D ($P < 0.0001$), and at 30° was -0.85 ± 1.52 D ($P = 0.001$).

In fact, the DIMS group showed a more uniform myopic shift at all eccentricities, whereas the SV group presented an asymmetrical myopic shift. Comparison of the two groups revealed that the DIMS group had significantly more myopic shifts in peripheral *M* at 30N (mean difference -0.70 ± 0.18 D, $P < 0.0001$) and 20N (mean difference -0.38 ± 0.14 D, $P = 0.006$) but significantly less myopic shifts at 10T (mean difference 0.57 ± 0.12 D, $P < 0.0001$) compared with the SV group over the 2-year observation period.

There were no statistically significant differences in peripheral J_0 and J_{45} between the two groups at baseline (at all eccentricities, $P > 0.05$). After 2 years, peripheral J_0 showed significant positive shifts at 10T and 20T, with the changes of 0.25 ± 0.33 D ($P < 0.0001$) and 0.25 ± 0.47 D ($P < 0.0001$), respectively, in the DIMS group. In the SV group, significant positive shifts were observed at 10T (mean difference: 0.29 ± 0.28 D, $P < 0.0001$), 20T (mean difference: 0.54 ± 0.50 D, $P < 0.0001$), 20N (mean difference: 0.17 ± 0.38 , $P < 0.0001$), and 30N (mean difference: 0.16 ± 0.47 , $P = 0.004$). There were no changes in peripheral J_{45} within the DIMS or SV groups (at all eccentricities, $P > 0.05$). There was no significant difference of peripheral J_0 between two groups after 2 years nor in peripheral

J_{45} over 2 years after Bonferroni correction ($P > 0.008$; Fig. 2).

Relative Peripheral Refraction *M*

Table 2 and Figure 3 describe the RPR *M* in the DIMS and SV groups over 2 years. There was no significant difference in RPR *M* between the DIMS and SV groups at baseline after Bonferroni correction (at all eccentricities, all $P > 0.008$).

After 2 years, the myopic shifts in all the peripheral refractions increased proportionally with the central refraction, and therefore maintained a rather constant RPR *M* in the DIMS group. Despite a significant decrease of hyperopic RPR *M* at 10N (mean difference -0.13 ± 0.43 D, $P < 0.0001$) in the DIMS group, all the changes were regarded to be clinically negligible.

In the SV group, significant hyperopic shifts in RPR were seen at the nasal retina, with mean changes of 0.27 ± 0.45 D, 0.75 ± 0.72 D, and 0.98 ± 0.76 D at 10N, 20N, and 30N ($P < 0.0001$) but no significant changes were shown in the temporal retina. The RPR presented a skewed pattern.

Comparison of the two groups revealed that the SV group had significantly greater hyperopic RPR *M* at 10N (mean difference 0.46 ± 0.11 D, $P < 0.0001$), 20N (mean difference 0.82 ± 0.16 D, $P < 0.0001$), and 30N (mean difference 1.25 ± 0.23 D, $P < 0.0001$) but not in the temporal retina when compared with the DIMS group.

Correlation of RPR *M* and Other Factors

In the SV group, there was no significant association between either baseline RPR *M* and myopic progression nor baseline RPR *M* and axial elongation at all eccentricities (linear regression, $P > 0.05$). However, the changes in RPR *M* at 10N showed a significant association with myopia progression (standardized coefficient: 0.84, $P = 0.003$), and axial elongation (standardized coefficient: -0.79 , $P = 0.004$) after adjusting for sex and age.

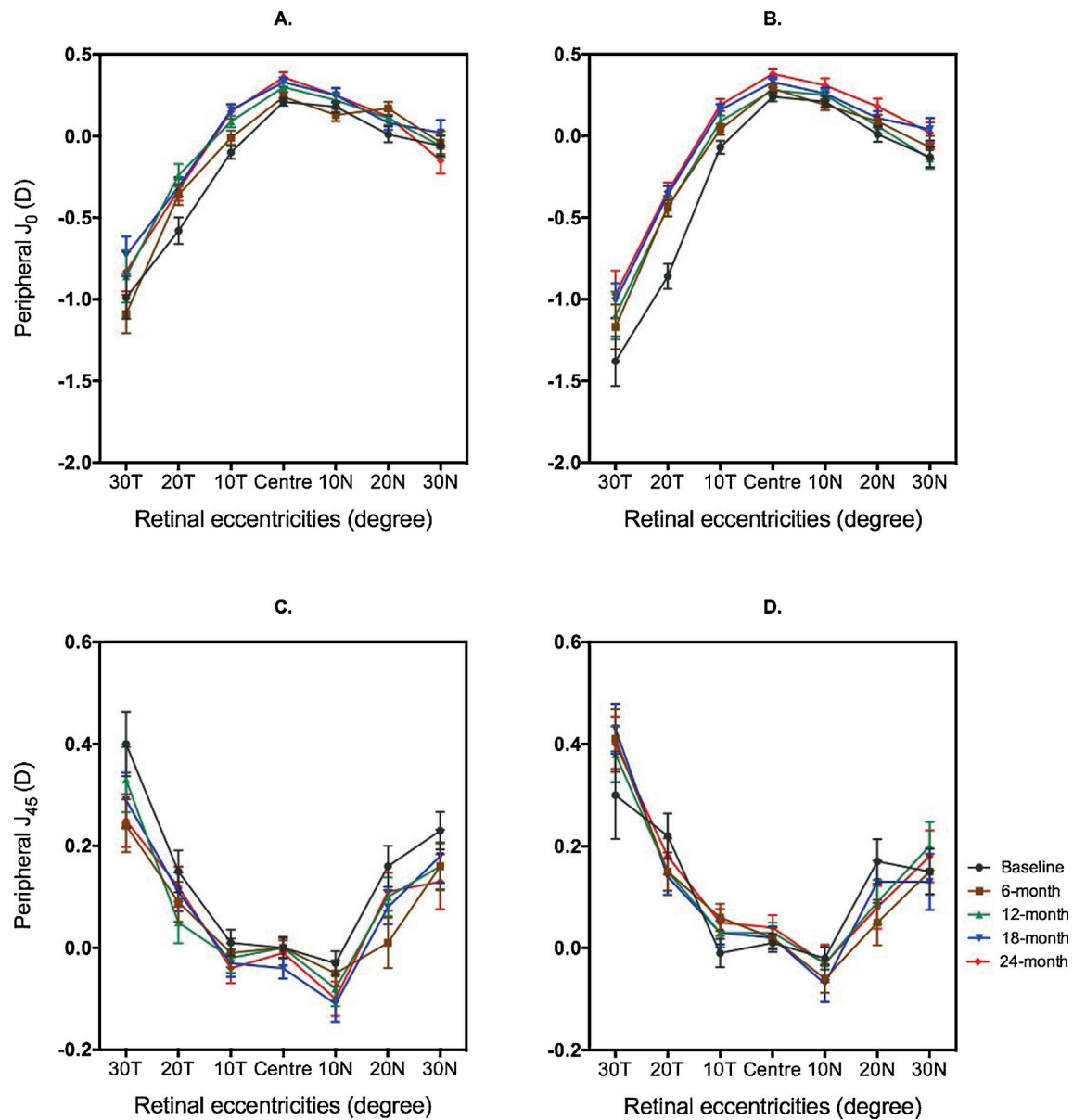


FIGURE 2. (A) Peripheral J_0 changes across the horizontal retina over 2 years in the DIMS group. (B) Peripheral J_0 changes across the horizontal retina over 2 years in the SV group. (C) Peripheral J_{45} changes across the horizontal retina over 2 years in the DIMS group. (D) Peripheral J_{45} changes across the horizontal retina over 2 years in the SV group. Error bars denote SEM.

DISCUSSION

The current study aimed to provide insight into the change of the retinal shape following the use of myopic defocus for myopia control. We measured the peripheral refraction and RPR changes between children wearing SV and DIMS spectacles in a randomized controlled trial over 2 years.

Over the 2 years, subjects in the SV group were found to have greater changes in peripheral M in the temporal retina (nasal visual field) compared with the nasal retina (temporal visual field), presenting as an asymmetric change, and this asymmetry increased during myopia progression, which is consistent with previous reports.^{6,33} Some studies suggested that this asymmetry can be explained by a combination of a few factors, including the difference in angle between the optical axis and visual axis (angle alpha),^{34,35} asymmetries

in vitreous chamber depth,³⁶ and corneal curvature.³⁷ The increased asymmetric peripheral profile has been suggested to be caused by the different rates of ocular expansion along the axial and equatorial region during myopia progression, and particularly in eyes with faster myopia progression.⁶ In contrast, after the myopia treatment of DIMS lenses, children showed significant changes in peripheral M at all retinal eccentricities, which indicated a uniform myopic shift along the horizontal retina. It could be speculated that children in the DIMS group experienced a relatively slower and uniform eye growth, whereas in the SV group, there was a relatively faster axial expansion than the equatorial region.

RPR changes were also different between the two groups. In the SV group, a significant increase in hyperopic RPR M at the nasal retina (ranging from approximately 0.27–0.98 D)

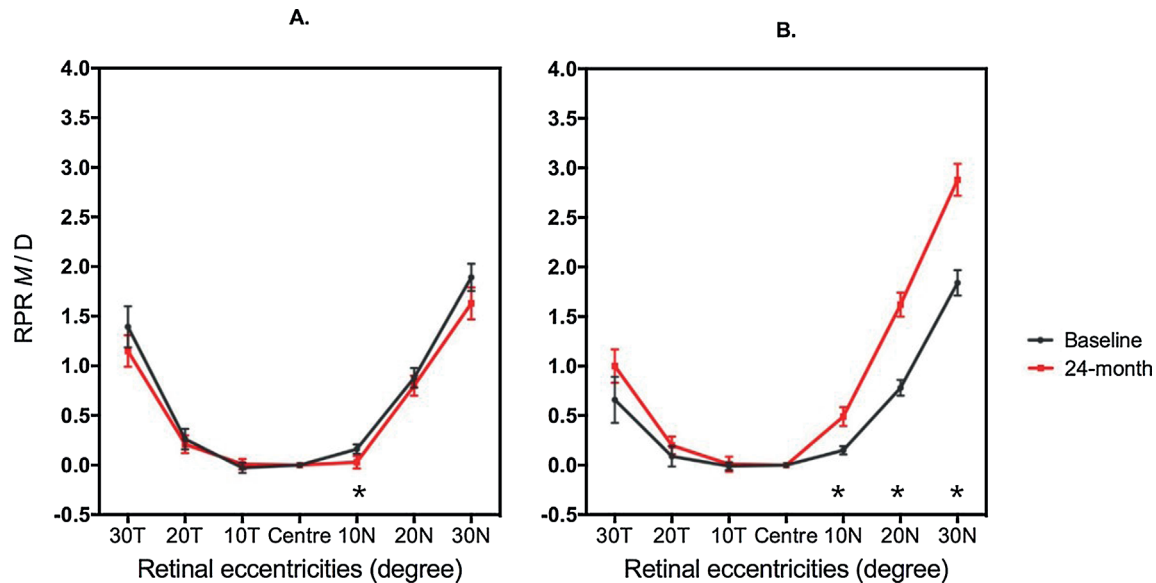


FIGURE 3. (A) RPR changes across horizontal retina over 2 years in the DIMS group. (B) RPR changes across horizontal retina over 2 years in the SV group. Error bars denote SEM. The significance of the P value was considered as <0.008 after Bonferroni adjustment. * $P < 0.008$ indicates the significant difference between baseline and 24 months within the group (paired t -test).

was found over 2 years, whereas PRP M showed a slightly statistical change in the DIMS group, but it was not clinically significant. To the best of our knowledge, this is the first human study to report this result. Among animal studies, contradictory findings have been reported from a guinea pig study³⁸; there was a significant increase in hyperopic RPR M after superimposing myopic defocus in the periphery. It is supposed that there may be an area of retina that can decode signs of defocus and result in local retinal area changes.³⁷ Such an ability to decode depends on the area or threshold of the defocus, which may be different in humans compared with other animals.³⁸

Although the changes in RPR M at 10N showed a significant association with central myopic shift and axial elongation over 2 years in the SV group, the baseline RPR M could not predict myopia progression or axial elongation, which is consistent with previous studies.⁴⁻⁷ Mutti et al.⁴ observed the changes in peripheral refraction at 30° nasal visual field and found peripheral refraction exerted a weak influence on predicting myopia onset or progression. Hyperopic RPR was more likely to be a consequence of axial elongation rather than a cause of the myopia progression.³⁹ This is because the AL increased to a larger extent than the equatorial diameter when eyeball elongation, resulting in a relatively more prolate ocular shape,^{1,40} which can be seen as less myopia in the peripheral retina than the central fovea.

It has been suggested that RPR could be used to indirectly describe the retinal shape.^{15,29} A higher hyperopic RPR suggested a less curved image shell compared with the retinal shape,⁴¹ and when corneal curvature and AL are constant, a higher hyperopic RPR indicated a steeper retinal shape.²⁹ This suggested the image shell with a reduced curve compared with the retinal shape of the SV group indicated a steeper retinal shape, whereas there was a flatter retinal shape in the DIMS group.

Regarding the asymmetrical profile in the SV group, the mechanism of the inhibited peripheral expansion in the SV group remained unclear, and various potential mecha-

nisms have been discussed in a previous study by Mutti et al.⁸ The authors indicated that insufficient lens material might prevent the eye from stretching equatorially as the eye grows.^{1,8}

We proposed that the uniform pattern of eye growth that stimulated more peripheral eye growth might be a mechanism of normal eye growth or emmetropization process. In this study, retardation of myopia progression and axial elongation in the DIMS group may be interpreted as switching back to a coordinated eye growth. In the SV group, the axial elongation increased faster than the equatorial region and may indicate a noncoordinated eye growth. A suggestion of equatorial restriction of the growing eye has the potential to accentuate axial elongation.⁴²

Recently, Pan⁴³ reported that the signaling of ON-OFF retinal ganglion cells (RGCs) in the mouse retina could be changed by a defocused image, and showed different responses to varied powers of defocus image.⁴⁴ We assumed the signaling of RGCs might be altered by the defocus power in the DIMS lens and resulting in a uniform and symmetrical pattern change in the peripheral refraction. Nevertheless, further animal studies will be needed.

One of the limitations of this study was that the peripheral eye length was not measured; measuring peripheral eye length could enable determination of the actual peripheral eye growth situation. It is worth noting that the wide range of the standard deviations relative to the mean RPR values could indicate that the actual retinal shape may be variable.^{2,15}

Few studies have investigated the changes of peripheral refraction or RPR during myopia control, and to our knowledge this is the first study that demonstrated myopia control using myopic defocus with simultaneous clear vision results in changes in the midperipheral refraction and RPR compared with SV lenses. Our current description of retinal shape in two groups may only be part of the wider picture; further study on investigating the retinal or eye shape need to be conducted by using imaging examination,

such as magnetic resonance imaging or B-ultrasonography. More work on the understanding of the mechanism on the pattern of peripheral refraction changes in myopia control utilizing myopic defocus are required.

CONCLUSIONS

To our knowledge, this is the first study to demonstrate myopia control using myopic defocus with simultaneous clear vision results in changes in the peripheral refraction. Myopia control using myopic defocus in the midperiphery influenced changes in peripheral refraction and slowed central myopia progression, most likely through alteration of overall retinal shape. Further studies to elucidate the mechanism of this intervention are warranted.

Acknowledgments

The authors thank Maureen Boost for proofreading, Roger Pak Kin Lee for data collection, and Yee Mui Kwok for liaison with the parents and data entry.

Supported by PolyU Grant 1-87LK and was partly supported by collaborative research by HOYA Corporation, Tokyo, Japan, and PolyU Grant no. H-ZG3B.

Disclosure: **H.Y. Zhang**, None; **C.S.Y. Lam**, HOYA Corporation (F), HOYA Corporation (P); **W.C. Tang**, None; **M. Leung**, None; **C.H. To**, HOYA Corporation (F), HOYA Corporation (P)

References

- Mutti DO, Sholtz RI, Friedman NE, Zadnik K. Peripheral refraction and ocular shape in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1022–1030.
- Sng CC, Lin XY, Gazzard G, et al. Peripheral refraction and refractive error in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1181–1190.
- Hoogerheide J, Rempt F, Hoogenboom W. Acquired myopia in young pilots. *Ophthalmologica.* 1971;163:209–215.
- Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, et al. Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:199–205.
- Sng CC, Lin XY, Gazzard G, et al. Change in peripheral refraction over time in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7880–7887.
- Lee TT, Cho P. Relative peripheral refraction in children: twelve-month changes in eyes with different ametropias. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:283–293.
- Radhakrishnan H, Allen PM, Calver RI, et al. Peripheral refractive changes associated with myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1573–1581.
- Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2510–2519.
- Rosén R, Lundström L, Unsbo P, Atchison DA. Have we misinterpreted the study of Hoogerheide et al. (1971)? *Optom Vis Sci.* 2012;89:1235–1237.
- Tse DY, Lam CS, Guggenheim JA, et al. Simultaneous defocus integration during refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5352–5359.
- Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res.* 2009;49:2386–2392.
- Arumugam B, Hung LF, To CH, Holden B, Smith EL, 3rd. The effects of simultaneous dual focus lenses on refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7423–7432.
- Arumugam B, Hung LF, To CH, Sankaridurg P, Iii EL. The effects of the relative strength of simultaneous competing defocus signals on emmetropization in infant rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3949–3960.
- Liu Y, Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1078–1086.
- Stone R, Flitcroft D. Ocular shape and myopia. *Ann Acad Med Singapore.* 2004;33:7–15.
- Sankaridurg P, Holden B, Smith E, 3rd, et al. Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9362–9367.
- Lam CS, Tang WC, Tse DY, Tang YY, To CH. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:40–45.
- Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology.* 2011;118:1152–1161.
- Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci.* 2019;96:556–567.
- Lin Z, Martinez A, Chen X, et al. Peripheral defocus with single-vision spectacle lenses in myopic children. *Optom Vis Sci.* 2010;87:4–9.
- Taberno J, Vazquez D, Seidemann A, Uttenweiler D, Schaeffel F. Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. *Vision Res.* 2009;49:2176–2186.
- Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci.* 2010;87:631–641.
- Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:363–368.
- McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:307–338.
- Rada JAS, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res.* 2006;82:185–200.
- Schmid G. Retinal steepness vs. myopic shift in children. 2004;12:23.
- Verkharla PK, Suheimat M, Schmid KL, Atchison DA. Peripheral refraction, peripheral eye length, and retinal shape in myopia. *Optom Vis Sci.* 2016;93:1072–1078.
- Mutti DO, Sinnott LT, Reuter KS, et al. Peripheral refraction and eye lengths in myopic children in the bifocal lenses in nearsighted kids (BLINK) study. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(2):17.
- Verkharla PK, Mathur A, Mallen EA, Pope JM, Atchison DA. Eye shape and retinal shape, and their relation to peripheral refraction. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:184–199.
- Radhakrishnan H, Charman WN. Peripheral refraction measurement: does it matter if one turns the eye or the head? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:73–82.
- Lam CS, Lam CH, Cheng SC, Chan LY. Prevalence of myopia among Hong Kong Chinese schoolchildren: changes over two decades. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:17–24.
- Thibos LN, Wheeler W, Horner D. Power vectors: an application of Fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optom Vis Sci.* 1997;74:367–375.

33. Atchison DA, Pritchard N, White SD, Griffiths AM. Influence of age on peripheral refraction. *Vision Res.* 2005;45:715–720.
34. Calver R, Radhakrishnan H, Osuobeni E, O’Leary D. Peripheral refraction for distance and near vision in emmetropes and myopes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27:584–593.
35. Charman WN, Atchison DA. Decentred optical axes and aberrations along principal visual field meridians. *Vision Res.* 2009;49:1869–1876.
36. Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J, Arumugam B. Effects of local myopic defocus on refractive development in monkeys. *Optom Vision Sci.* 2013;90:1176–1186.
37. Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL. Peripheral refraction along the horizontal and vertical visual fields in myopia. *Vision Res.* 2006;46:1450–1458.
38. Bowrey HE, Zeng G, Tse DY, et al. The effect of spectacle lenses containing peripheral defocus on refractive error and horizontal eye shape in the guinea pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2705–2714.
39. Atchison DA, Jones CE, Schmid KL, et al. Eye shape in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3380–3386.
40. Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL, Scott DH, Jones CE, Pope JM. Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2698–2707.
41. Shen J, Clark CA, Soni PS, Thibos LN. Peripheral refraction with and without contact lens correction. *Optom Vis Sci.* 2010;87:642–655.
42. Mutti DO, Zadnik K, Fusaro RE, Friedman NE, Sholtz RI, Adams AJ. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:120–133.
43. Pan F. Defocused image changes signaling of ganglion cells in the mouse retina. *Cells.* 2019;8:640.
44. Banerjee S, Wang Q, So CH, Pan F. Defocused images change multineuronal firing patterns in the mouse retina. *Cells.* 2020;9:530.