

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЕРАТОКОНУСА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Туйчибаева Д. М.¹, Ким А. А.²

¹ Доктор медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт

² Базовый докторант кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт

Аннотация. Актуальность. Кератоконус — эктатическое заболевание роговицы, поражающее как мужчин, так и женщин, обычно в молодом возрасте. Факторы риска, такие как трение глаз, экологические и генетические факторы, способствуют его патогенезу. Кератоконус представляет собой переменную распространенность, достигая 5% населения на Ближнем Востоке. В этом обзоре был проведен англоязычный поиск по эпидемиологии кератоконуса с использованием базы данных PubMed. Мы представляем и обсуждаем результаты наиболее актуальных эпидемиологических исследований кератоконуса и описываем его характеристики и факторы риска, связывая их с его патогенезом.

Ключевые слова: эктазия роговицы, эпидемиология, кератоконус, распространенность, факторы риска

Для цитирования:

Туйчибаева Д. М., Ким А. А. Эпидемиологические аспекты кератоконуса: обзор литературы. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):147-151.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF KERATOCONUS: A LITERATURE REVIEW

Tuychibaeva D. M.¹, Kim A. A.²

¹ DSc, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute

² Basic doctoral students of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute

Abstract. Keratoconus is an ectatic corneal disease that affects both men and women, usually at a young age. Risk factors such as eye rubbing, environmental and genetic factors contribute to its pathogenesis. Keratoconus presents a variable prevalence, being as high as 5% of the population in the Middle East. In this review, an English-language search for keratoconus epidemiology was undertaken using the PubMed database. We present and discuss the findings of the most relevant epidemiological studies on keratoconus and describe its characteristics and risk factors, correlating them with its pathogenesis.

Keywords: Corneal ectasia, epidemiology, keratoconus, prevalence, risk factors

For citation:

Tuychibaeva D. M., Kim A. A. Epidemiological aspects of keratoconus: a review of the literature. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;1(1):147-151.

Актуальность. За последние годы исследователи обнаружили, что распространенность и частота случаев кератоконуса в популяции представляют собой высокую вариабельность [1,2,3]. Существуют различные объяснения этой изменчивости, включая неоднородность эпидемиологических исследований и отсутствие определенных критериев определения и классификации кератоконуса [4]. На эти критерии в основном повлияли новые устройства диагностической визуализации для оценки различных параметров роговицы и алгоритмы искусственного интеллекта [1,3].

Подавляющее большинство исследований распространенности проводится с пациентами в больницах или медицинских клиниках, когда легче собрать данные, что приводит к недооценке распространенности, поскольку пациенты обычно

имеют симптомы, а ранние и более скрытые формы могут быть пропущены. [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15]. Одной из первых публикаций по эпидемиологии кератоконуса является исследование, проведенное Kennedy et al. [5] в Миннесоте, США, которые обнаружили распространенность 0,054% на основании клинических данных о «движении ножиц» при ретиноскопии и кератометрии. Это число было похоже на данные, зарегистрированные в Финляндии [6] или Дании [7], но выше, чем в России, 0,0004% [8] или 0,0068% в Македонии [4]. Совсем недавно крупномасштабное исследование, проведенное в Нидерландах, показало гораздо более высокую распространенность кератоконуса — 0,27% [9].

Истинная распространенность заболевания может быть определена более точно с помощью популяционных скрининговых исследований.

Таблица 1
Популяционные эпидемиологические исследования кератоконуса

Автор	Место проведения	Возраст (лет), средний	Размер	Распространенность /100,000	Метод	Метод выборки
Hofstetter [17]	Индианополис, США	1-79	13,345	120	Диск Плачидо*	Сельские волонтеры
Santiago et al. (1995) [11]	Франция	18-22	670	1190	Топография	Новобранцы армии
Jonas et al. [18]	Махараштра, Индия	>30 (49.4±13.4)	4667	2300	Кератометрия*	Сельские волонтеры (8 деревень)
Millodot et al. [16]	Иерусалим, Израиль	18-54 (24.4±5.7)	981	2340	Топография	Городские волонтеры (1 колледж)
Waked et al. [20]	Бейрут, Ливан	22-26	92	3300	Топография	Городские волонтеры (1 колледж)
Xu et al. [19]	Пекин, Китай	50-93 (64.2±9.8)	3166	900	Низкокогерентная оптическая рефлектометрия *	Городские + сельские волонтеры (1 колледж)
Hashemi et al. [21]	Шахруд, Иран	50.83±0.12	4592	760	Топография	Городские волонтеры из случайного кластера
Hashemi et al. [22]	Тегеран, Иран	14-81 (40.8±17.1)	426	3300	Топография	Городские волонтеры (стратифицированный кластер)
Shneor et al. (2014) [12]	Хаифа, Израиль	18-60 (25.05±8.83)	314	3180	Топография	Городские волонтеры (1 колледж)
Hashemi et al. [23]	Машхад, Иран	20-34 (26.1±2.3)	1073	2500	Топография	Городские волонтеры (стратифицированный кластер в 1 университете)
Torres Netto et al. [24]	Эр-Рияд, Саудовская Аравия	6-21 (16.8±4.2)	1044	4790	Топография с Шаймпфлюг камеры	Пациенты, которые были осмотрены в отделениях неотложной помощи для офтальмологических назначений в четырех местах в Саудовской Аравии.

Примечание: *Методы выявления кератоконуса, использованные в этих исследованиях, имеют ограничения, и результаты следует интерпретировать с осторожностью,

** [Таблица 1] была изменена по сравнению с исходной.

В кросс-секционные опросы включают людей, которые добровольно участвуют в исследовании, создавая предвзятость при отборе [4,16]. Первое популяционное скрининговое исследование кератоконуса было опубликовано в США в 1959 г. [17], когда 0,6% исследованных глаз имели кератоконус. Диагноз эктазии подтверждается обнаружением типичных изображений овальной формы на диске Плачидо [17].

Другое исследование в Индии с использованием значений кератометрии более 48D в качестве порога показало распространенность кератоконуса в 2,3% [18]. Аналогичное исследование, проведенное в Китае, показало распространенность 1% роговиц более чем 48D [19] с помощью оптической низкокогерентной рефлектометрии. Обследование новобранцев французской армии

с использованием топографии роговицы показало, что распространенность кератоконуса составляет 1,2% [4]. Используя топографические и топографические данные роговицы, другие опросы населения из Азии, Ближнего Востока и Океании выявили более высокую распространенность кератоконуса в диапазоне от 0,9% до 3,3% (Таблица 1) [4]. В 2018 году Торрес-Нетто и соавт. использовали топографию роговицы Шаймпфлюга для определения распространенности кератоконуса среди детей в Саудовской Аравии: 4,79% или 1:21, самый высокий показатель, о котором сообщалось до сих пор. [24] Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 50 миллионов человек из 15 стран, показал, что глобальная распространенность кератоконуса составляет 138 случаев на 100 000 [25].

Характеристики и факторы риска кератоконуса.

Возраст. Кератоконус чаще всего встречается в возрасте 20 и 30 лет, а прогрессирование происходит до 35 лет [26, 27]. Новые технологии визуализации, включая томографию роговицы, обеспечили раннюю диагностику кератоконуса еще до ухудшения качества зрения [4]. Томография роговицы позволила провести раннее терапевтическое вмешательство и более эффективно контролировать прогрессирование эктазии. В постулатах скорость прогрессирования кератоконуса у детей выше, чем у взрослых [28, 29]. Наиболее вероятной причиной является ассоциация молодых пациентов с глазной аллергией и трением глаз.

Распространенность кератоконуса у пациентов старше 50 лет не очень значительна и колеблется от 7,4% до 15% [30,31,32]. Существует обратная зависимость между тяжестью кератоконуса и возрастом. Коллагеновое межфибрилярное пространство роговицы с возрастом уменьшается, а волокна коллагеновых пучков утолщаются, что увеличивает жесткость роговицы. Это изменение может объяснить снижение заболеваемости кератоконусом с возрастом.

Пол. Некоторые авторы сообщают о более высокой распространенности кератоконуса у мужчин со значениями в диапазоне от 53% до 62% [15,33,36]. Исследование Collaborative Longitudinal Assessment of Keratoconus (CLEK) показало наиболее значительный функциональный дискомфорт у женщин, не подтвержденный при клиническом обследовании [37].

Возможная связь между половыми гормонами и биомеханическими свойствами роговицы на разных этапах жизни была поднята после открытия, что на эпителиальных клетках и кератоцитах роговицы есть рецепторы эстрогена, прогестерона и андрогена [38]. Высокий уровень эстрогена во время беременности ухудшает биомеханику и толщину роговицы [39,40]. Несколько исследований показали, что уровни ММП (матриксных протеиназ) в сыворотке увеличиваются, а уровни ТИМП (тканевые ингибиторы металлопротеиназ) в сыворотке снижаются во время беременности [41,42]. Увеличение протеолитических ферментов и снижение их ингибиторов во время беременности должно коррелировать с прогрессированием кератоконуса. Другим примером этой корреляции является сообщение о быстром прогрессировании кератоконуса у 49-летней женщины, получавшей селективную терапию регуляторами тканевого эстрогена (STEAR) по поводу эндометриоза [30,43].

Генетика. В патогенезе кератоконуса, по-видимому, имеется вклад генетики и наследственности. Семейный кератоконус преимущественно наследуется по аутосомно-доминантному типу [44]. Кроме того, монозиготные близнецы демонстрируют большее совпадение в топографии

кератоконуса, чем дизиготные близнецы [44]. С другой стороны, семейные исследования сцепления выявили 19 вероятных генетических локусов с мутациями кератоконуса, что указывает на генетическую гетерогенность. Кератоконус может проявляться в разной степени поражения даже у одного и того же человека [45,46]. Эти характеристики показывают влияние кофакторов на фенотипические проявления этой эктазии роговицы.

Связь кератоконуса с предрасполагающим семейным анамнезом также была исследована, что свидетельствует о широкой вариабельности. Исследование Шотландского Университета Данди по изучению кератоконуса [48] показало, что частота кератоконуса составляет 5% для представителей европеоидной расы и 25% для азиатской подгруппы. Это различие подтверждает более высокий уровень положительного семейного анамнеза в популяциях с более высокой распространенностью кератоконуса. Аналогичные результаты наблюдались в исследованиях с участием больных кератоконусом в многодетных семьях [6]. Лапейр и др. собрали данные о 94 неродственных пациентах, у которых уже был диагностирован кератоконус, и по крайней мере о 2 их ближайших родственниках. Среди 221 родственников у 20 (9,05%) был диагностирован кератоконус и у 31 (14,03%) — субклинический кератоконус. По оценкам, распространенность составила 0,14 среди их родителей, 0,03 среди их детей и 0,10 среди их братьев и сестер. В иранском сельском исследовании отношение шансов для пар братьев и сестер было выше, чем для пар родитель-потомок [32]. В сообществах с кровнородственными отношениями также сильно присутствует генетическое влияние на кератоконус [49].

Окружающая среда. Распространенность кератоконуса неодинакова в разных частях мира. Северная Европа, Урал, север США и Япония имеют низкие показатели [5, 6, 8, 13, 42, 50], тогда как в странах Ближнего Востока [14, 15, 16, 18, 22, 23], Индии [18], и Китае [19], кератоконус относительно распространен. Характерной чертой, общей для стран Ближнего Востока и некоторых районов Индии, является жаркий и сухой климат, где окислительные повреждения из-за чрезмерного воздействия ультрафиолетового света, этнического происхождения и питания, по-видимому, способствуют проявлению кератоконуса [51] [таблица 1]. Рабинович проанализировал основные факторы окружающей среды, связанные с 218 пациентами с кератоконусом: аллергия у 44%, гипермобильность суставов у 34%, трение глаз у 80% и положительный семейный анамнез у 10% по сравнению со 183 обычными пациентами (35%, 12%, 58%, и 0,05% соответственно) [47].

Трение глаз и атопия. Аллергия и синдромальные состояния, такие как болезнь Дауна

[52], стимулируют трение глаз [31]. Это действие вызывает биомеханические изменения и воспаление роговицы. Приблизительно 70% больных с кератоконусом жалуются на то, что потирают глаза. Есть некоторые вариации в этой ассоциации, независимо от того, нежное или энергичное трение глаз [48] и длина трения. Исследование CLEK показало, что 48% пациентов с кератоконусом энергично терли оба глаза, а 2,2% — только один глаз [37]. Асимметричный кератоконус также коррелирует с трением глаз. Механизм этой связи включает травму поверхности глаза [53], которая индуцирует секрецию матриксных металлопротеиназ эпителиальными и стромальными клетками, что вместе с высвобождением медиаторов воспаления приводит к апоптозу кератоцитов и прогрессирующей потере стромального коллагена и истончению роговицы [53].

В литературе имеются противоречивые сообщения о связи между кератоконусом

и атопией.[53] Сообщалось о положительной связи [35, 54, 55, 56], но во многих отчетах не было обнаружено значимой связи по сравнению с контрольной группой. [57, 58, 59] Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что атопия на самом деле не связана с кератоконусом, но связана с трением глаз. [6,31,35,48,52,54,55,60]

Другие факторы. Сообщалось о связи между диабетом и кератоконусом [61]. Диабет может оказывать защитное действие против кератоконуса, усиливая неферментативное гликозилирование, которое увеличивает сшивку белков [62,63].

С кератоконусом связаны и другие генетические заболевания, такие как пролапс митрального клапана [64], синдром дряблого века [65], обструктивное апноэ во сне [30, 66] и заболевания соединительной ткани, такие как синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана и несовершенный остеогенез [67].

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Ризаев, Ж.А., Туйчибаева, Д. М. Показатели заболеваемости глаукомой среди взрослого населения Республики Узбекистан. *Stomatologiya*. 2021;1(82):102–107. [Rizaev J. A., Tuychibaeva D. M. Pokazateli zaboilevayemosti glaukomoy sredi vzroslogo naseleniya Respubliki Uzbekistan. *Stomatologiya*. 2021;1(82):102–107. (in Russian)] <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2021-33>.
2. Туйчибаева Д. М., Ризаев Ж. А. Пути совершенствования системы диспансеризации больных с первичной глаукомой // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. — 2011.- СБ. — Междисциплинарный подход по заболеваниям органов головы и шеи. — С. 141–145.
3. Туйчибаева Д. М., Ризаев Ж. А., Янгиева Н. Р. Совершенствования системы диспансеризации пациентов с первичной глаукомой путём внедрения электронной программы. Журнал "Медицина и инновации". 2021;3:11–19. [Tuychibaeva D. M., Rizaev J. A., Yangiva N. R. Ways to improve the system of medical examination of patients with primary glaucoma. *Journal Medicine and innovations*. 2021;3:11–19. (in Russian)] <https://doi.org/10.34920/min.2021-3.001/>.
4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, Sela T, Barnett Itzhaki G, Zerbib Y, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: A case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;35:673–81.
5. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:267–73.
6. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1986;178:1–64.
7. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:890–2.
8. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol*. 1998;114:38–40.
9. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: A nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169–72.
10. Rizaev, J., & Tuychibaeva, D. (2022). Study of the general state and dynamics of primary and general disability due to glaucoma of the adults in the republic of Uzbekistan and the city of Tashkent. *Journal of Dentistry and Craniofacial Research*, 1 (2), 75–77. <https://doi.org/10.26739.2181-0966-2020-2-16>
11. Tuychibaeva D., Rizaev J., Malinouskaya I. Dynamics of primary and general incidence due to glaucoma among the adult population of Uzbekistan. *Ophthalmology*. Vostochnaya Yevropa. 2021;11.1:27–38. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.1.003>.
12. Barbara R, Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Essa M, Anton M. Prevalence of Keratoconus among young Arab students in Israel. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2014;3:9–14.
13. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)* 2004;18:379–83.
14. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1403–6.
15. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, et al. Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. *Cornea*. 2012;31:1044–7.
16. Millodot M, Shneur E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: A cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011;18:91–7.
17. Hofstetter HW. A keratoscopic survey of 13, 395 eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1959;36:3–11.
18. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: The central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:760–5.
19. Xu L, Wang YX, Guo Y, You QS, Jonas JB, Beijing Eye Study Group. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in Greater Beijing. The Beijing Eye Study. *PLoS One*. 2012;7: e39313.
20. Waked N, Fayad AM, Fadlallah A, El Rami H. Keratoconus screening in a Lebanese students' population. *J Fr Ophthalmol*. 2012;35:23–9.
21. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M, Asgari S, Emamian MH, Shariati M, et al. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahrud. *Cornea*. 2013;32:1441–5.
22. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic keratoconus is not rare in an Iranian population: The tehran eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:385–91.
23. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, Ostadimoghaddam H, Norouzirad R, Amanzadeh K, et al. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014;34:519–27.
24. Tuychibaeva D. M. Main Characteristics of the Dynamics of

- Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan // "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022;12.2:195–204. <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.2.027>.
25. Tuychibaeva D. M., Rizayev J. A., Stozharova N. K. Longitudinal changes in the incidence of glaucoma in Uzbekistan. // *J.ophtalmol.(Ukraine)*. 2021;4:43–7. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202144347>
 26. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:293–322.
 27. Bilgin LK, Yilmaz S, Araz B, Yüksel SB, Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009;32:16–21.
 28. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012;28:753–8.
 29. Léoni-Mesplé S, Mortemousque B, Touboul D, Malet F, Praud D, Mesplé N, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:56–62.e1.
 30. Pobelle-Frasson C, Velou S, Huslin V, Massicault B, Colin J. Keratoconus: What happens with older patients? *J Fr Ophthalmol*. 2004;27:779–82.
 31. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2537–46.
 32. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: A population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018;38:447–55.
 33. Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr*. 1961;73:842–3.
 34. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea*. 2008;27:1109–13.
 35. Lapeyre G, Fournie P, Vernet R, Roseng S, Malecaze F, Bouzigon E, et al. Keratoconus prevalence in families: A French study. *Cornea*. 2020;39:1473–9.
 36. Laqua H. Hereditary diseases in keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1971;159:609–18. [PubMed] [Google Scholar]
 37. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: Methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30:223–32.
 38. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7803029.
 39. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1547–50.
 40. Gupta PD, Johar K, Sr, Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:274–84.
 41. Wang C, Li AL, Pang Y, Lei YQ, Yu L. Changes in intraocular pressure and central corneal thickness during pregnancy: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1573–9.
 42. Rizayev J., Tuychibaeva D. Forecasting the incidence and prevalence of glaucoma in the Republic of Uzbekistan. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2020;6(5):180–186. (in Russian)]. doi: <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-6>
 43. Torres-Netto EA, Randleman JB, Hafezi NL, Hafezi F. Late-onset progression of keratoconus after therapy with selective tissue estrogenic activity regulator. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45:101–4.
 44. Tuychibaeva D. M. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan // *J.ophtalmol.(Ukraine)*. 2022;507.4:12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>
 45. Ambrósio R., Jr Heritability of corneal shape in twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:8365.
 46. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*. 1999;18:444–51. [
 47. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16:607–20. 27.
 48. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: Demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)*. 2008;22:534–41.
 49. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci*. 2013;90:448–54.
 50. Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ. Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:106–13.
 51. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)*. 2014;28:189–95.
 52. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28:607–15.
 53. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738.
 54. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*. 2010;29:1261–4.
 55. Shneor E, Millodot M, Blumberg S, Ortenberg I, Behrman S, Gordon-Shaag A. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom*. 2013;96:219–24.
 56. Kaya V, Karakaya M, Utine CA, Albayrak S, Oge OF, Yilmaz OF. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. *Cornea*. 2007;26:945–8.
 57. Lowell FC, Carroll JM. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. *J Allergy*. 1970;46:32–9.
 58. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Ann Ophthalmol*. 1978;10:991–4.
 59. Chan E, Chong EW, Lingham G, Stevenson LJ, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Prevalence of keratoconus based on Scheimpflug imaging: The Raine study. *Ophthalmology*. 2021;128:515–21.
 60. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, Patel DV, Johnson R, McGhee CN. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1493–501.
 61. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:822–5.
 62. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology*. 2006;113:184–90.
 63. Kosker M, Suri K, Hammersmith KM, Nassef AH, Nagra PK, Rapuano CJ. Another look at the association between diabetes and keratoconus. *Cornea*. 2014;33:774–9.
 64. Gomes JA, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R., Jr Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus diagnosis. *Cornea*. 2015;34: e38–9.
 65. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibralter RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98:1674–8.
 66. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:382–3.
 67. Skoumal M, Haberhauer G, Mayr H. Concomitant diseases in primary joint hypermobility syndrome. *Med Klin (Munich)*. 2004;99:585–90.