

# Επιποθασμός υποκλινικών δεικτών μικρο- και μακροαγγειοπάθειας στους διαφορετικούς φαινοτύπους της αρτηριακής υπέρτασης και συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο\*

**Α. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**Π. Ανυφαντή<sup>2</sup>**  
**Ξ. Ζαμπούλης<sup>3</sup>**  
**Γ. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**Ε. Γκαλιαγκούση<sup>2</sup>**  
**Ε. Γαβριηλάκη<sup>1</sup>**  
**Β. Γκόλιας<sup>1</sup>**  
**Κ. Πετίδης<sup>2</sup>**  
**Σ. Δούμα<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
ΓΝΘ Παπαγεωργίου,  
Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ  
Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> Ινστιτούτο Πληροφορικής,  
Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας  
Κρήτης, Κρήτη

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η πρώιμη διάγνωση των υποκλινικών βλαβών υπό την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) στα διάφορα όργανα-στόχους καθίσταται ολοένα και σημαντικότερη στα πλαίσια της έγκαιρης ανίχνευσης των ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, παραμένει άγνωστη η συνύπαρξη των βλαβών αυτών τόσο στους νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς, όσο και στους φαινοτύπους αυτών.

**Σκοπός:** Η εκτίμηση πρώιμων υποκλινικών δεικτών μικρο- και μακροαγγειοπάθειας σε ένα δείγμα νεοδιαγνωσμένων υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων.

**Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμμετείχαν νεοδιαγνωσθέντες, χωρίς αγωγή υπερτασικοί ασθενείς και υγιείς εθελοντές. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε βυθοσκόπηση (με τη χρήση μη μυδριατικής κάμερας βυθού), τριχοειδοσκόπηση, εκτίμηση της αορτικής σκληρίας, μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας σε ούρα 24ώρου και 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Ο εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίστηκε με βάση το Framingham Risk Score.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά συμμετείχαν 214 άτομα, 112 αληθώς υπερτασικοί, 30 με υπέρταση λευκής μπλούζας, 20 με συγκεκαλυμμένη υπέρταση και 52 νορμοτασικοί. Οι υπερτασικοί συγκριτικά με τους νορμοτασικούς είχαν αυξημένο PWV ( $p < 0,001$ ) και μικροαλβουμίνη ούρων ( $p = 0,009$ ) και μειωμένη διάμετρο αρτηριών του αμφιβληστροειδούς ( $p < 0,001$ ). Ο αριθμός των οργάνων στόχων με βλάβη συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το Framingham σκορ ( $r = 0,171$ ,  $p = 0,035$ ).

**Συμπεράσματα:** Η συνύπαρξη διάφορων μικρο- και μακροαγγειακών βλαβών είναι συχνή και θα πρέπει να αναζητείται σε υπερτασικούς ασθενείς, ήδη από τη διάγνωση της υπέρτασης.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση, μέσω των καρδιαγγειακών επιπλοκών της, αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως<sup>1</sup>. Παραδοσιακά, τα καρδιαγγειακά νοσήματα

\* Η εργασία έχει πάρει βραβείο στα πλαίσια του 15<sup>ου</sup> Συνεδρίου Αρτηριακής Υπέρτασης.

θεωρούνταν απότοκα των μακροαγγειακών βλαβών, με την αυξημένη αορτική σκληρία να αποτελεί αξιόπιστο πρώιμο υποκλινικό δείκτη μακροαγγειοπάθειας και τεκμηριωμένο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>2</sup>. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον μετατοπίζεται σταδιακά και στις αλλοιώσεις των μικρών αγγείων. Πράγματι, ολοένα και περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν την προγνωστική αξία των βλαβών της μικροκυκλοφορίας στα αγγειακά πεδία του νεφρού (μικρολνεκρωματινουρία) και του βυθού του οφθαλμού (πρώιμες αλλοιώσεις υπεραστικής αμφιβληστροειδοπάθειας) αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης όχι μόνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επιπλοκών, αλλά και την εγκατάσταση της ίδιας της αρτηριακής υπέρτασης<sup>2-4</sup>. Η ανεύρεση αυτών των πρώιμων υποκλινικών δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να βοηθήσει τόσο στην έγκαιρη διάγνωση όσο και στην πιο αποτελεσματική και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των υπεραστικών ασθενών. Το δέρμα αποτελεί ένα ακόμα εύκολα προσβάσιμο με μη επεμβατικές μεθόδους παράθυρο της μικροκυκλοφορίας, ωστόσο εκλείπουν συγκριτικά τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της αγγειακής ερήμωσης στην αρτηριακή υπέρταση.

Μία αδυναμία που παρατηρείται συχνά σε έρευνες που επικεντρώνονται στις σχετιζόμενες με την αρτηριακή υπέρταση μικρο- και μακροαγγειοπαθητικές αλλοιώσεις είναι ότι περιλαμβάνουν ετερογενείς πληθυσμούς με διαφορετικά συνυπάρχοντα νοσήματα και υπό διαφορετική φαρμακευτική αγωγή. Πράγματι, παρά το συνεχώς αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον, ο επιπολασμός των αλλοιώσεων μικρών και μεγάλων αγγείων στα αρχικά στάδια υπέρτασης παραμένει αδιευκρίνιστος. Ελλιπή και συχνά διφορούμενα είναι επίσης τα συγκριτικά δεδομένα των διαφορετικών «φαινοτύπων» υπέρτασης (ασθενείς με αληθή, συγκεκαλυμμένη ή υπέρταση της λευκής μπλούζας) ως προς τις βλάβες των οργάνων-στόχων. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη του επιπολασμού των αλλοιώσεων της μικρο- και μακροκυκλοφορίας στα αρχικά στάδια της αρτηριακής υπέρτασης, ανεξάρτητα από την επίδραση που μπορεί να έχουν στα αγγεία άλλες, μεταβολικές και μη, καταστάσεις.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, χωρίς κανένα άλ-

λο συνοδό νόσημα, όπως προέκυπτε από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, και χωρίς αγωγή, καθώς και υγιείς νορμοτασικοί εθελοντές.

Το πρωτόκολλο διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λεπτομερή καταγραφή του ατομικού τους ιστορικού,σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, τόσο στο ιατρείο όσο και στο σπίτι με τη βοήθεια 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο (ΑΠ) μετρήθηκε, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες<sup>5</sup> 3 φορές με μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεων τα 2 λεπτά και σε καθιστή θέση, μετά από τουλάχιστον 10 λεπτά ηρεμίας. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης κατά την επίσκεψη τους στο εργαστήριο. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή SpaceLabs90207 και σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Η ΑΠ μετρούσανταν ανά 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και ανά 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Για να θεωρηθεί μία 24ωρη καταγραφή ΑΠ ως αξιόπιστη έπρεπε να περιλαμβάνει τουλάχιστον 70% έγκυρων μετρήσεων.

Σύμφωνα με το συνδυασμό των τιμών της 24ωρης καταγραφής ΑΠ (ημερήσια ΑΠ, ΗΑΠ) και ΑΠ οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: 1) **αληθώς υπεραστικοί (ΑΥ)**, με ΑΠ $\pm$  140/90 mmHg και ΗΑΠ  $\pm$  135/85 mmHg, 2) **ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας (ΥΑΜ)**, με ΑΠ  $\pm$  140/90 mmHg και ΗΑΠ <135/85 mmHg, 3) **ασθενείς με συγκεκαλυμμένη ΑΥ (ΣΥ)**, με ΑΠ <140/90 mmHg και ΗΑΠ  $\pm$  135/85 mmHg και 4) **νορμοτασικοί (ΝΤ)**, με ΑΠ <140/90 mmHg και ΗΑΠ <135/85 mmHg.

## Εκτίμηση της μικρο- και μακροαγγειοπάθειας

Η απεικόνιση του βυθού του οφθαλμού έγινε με τη χρήση μη μυδριατικής κάμερας βυθού Nidek AFC-230/210. Από κάθε εξεταζόμενο ελήφθησαν 2 φωτογραφίες από κάθε οφθαλμό εκ των οποίων επιλέχθηκε η καλύτερη ποιοτικά εικόνα. Η επεξεργασία των φωτογραφιών έγινε από ένα ημιαυτόματο λογισμικό, το οποίο αναπτύχθηκε από το

τιμήμα μας σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας της Κρήτης και το οποίο έχει περιγραφεί εκτενώς αλλού<sup>6-8</sup>. Οι μετρήσεις που προέκυψαν αφορούσαν τον υπολογισμό του ισοδύναμου της κεντρικής αρτηρίας (CRAE, Central Retinal Arterial equivalent) και της κεντρικής φλέβας (CRVE, Central Retinal Venular equivalent) του αμφιβληστροειδούς, καθώς και τη μείωση του λόγου τους (Arteriovenous Ratio, AVR=CRAE/CRVE).

Η απεικόνιση των τριχοειδών του δέρματος έγινε με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης στο δέρμα πάνω από την κοίτη των ονύχων των δακτύλων του χεριού, μετά από επάλειψη ειδικού κεδρέλαιου και με τη χρήση του τριχοειδοσκοπίου (DS Medica, Milan Italy – 200 x magnification). Η ανάλυση των εικόνων και ο υπολογισμός του αριθμού των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο έγινε από ένα ημιαυτόματο λογισμικό καταμέτρησης των τριχοειδών, το οποίο αναπτύχθηκε από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας της Κρήτης<sup>9-10</sup>. Για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο επιλέχθηκαν οι δύο καλύτερες εικόνες, από αυτές που ήταν σε εγκάρσια διατομή. Τόσο οι φωτογραφίες του βυθού όσο και των τριχοειδών του δέρματος έλαβαν έναν ειδικό κωδικό από εξωτερικό παρατηρητή, ώστε τελικά ο χειριστής που πραγματοποίησε τις μετρήσεις, να μην γνωρίζει τόσο την ταυτότητα όσο και την αρτηριακή πίεση του ασθενή ή του υγιή στον οποίο ανήκε η φωτογραφία.

Η εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας έγινε με τον προσδιορισμό της λευκοματινής, με τη ανοσο-θολωσιμετρική μέθοδο σε ούρα 24ώρου<sup>11</sup>. Ως μικρολευκωματινουρία ορίστηκε ο ρυθμός αποβολής λευκοματινής στα ούρα μεταξύ 30-300 mg/24ωρο.

Ως δείκτης αξιολόγησης της μακροκυκλοφορίας χρησιμοποιήθηκε η αορτική σκληρία, η οποία εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) με τη συσκευή SphygmoCor.

### **Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου (Framingham risk score)**

Η κλίμακα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου Framingham Risk Score (FRS) υπολογίστηκε με βάση την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερίνης<sup>12</sup>, με τη χρήση ειδικής εφαρμογής (Wisconsin

Calculator). Η εφαρμογή του περιορίστηκε στις ηλικίες 30-74 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων για ηλικίες εκτός του παραπάνω εύρους.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 19), για τα Windows. Τα αποτελέσματα εκφράζονται για τις συνεχείς μεταβλητές σαν μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation,  $M \pm SD$ ) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και ως μέσος (εύρος μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου) (median, interquartile range), για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των μέσων όρων, χρησιμοποιήθηκε το t κριτήριο του Student (Independent Samples T test), για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή, και μη παραμετρικά τεστ (Mann Whitney test), για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση αναλογιών, χρησιμοποιήθηκε το Pearson chi square. Η μονοπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης των μεταβλητών έγινε με το συντελεστή συσχέτισης (r) και πιο συγκεκριμένα με το Pearson και το Spearman rank test αντίστοιχα με το αν οι κατανομές των μεταβλητών ήταν κανονικές ή όχι.

Ειδικά για τη μελέτη της αμφιβληστροειδοπάθειας και της αγγειακής ερήμωσης ως ποιοτικές διχότομες μεταβλητές, έπρεπε να αποφασιστούν τα όρια πέρα από τα οποία οι συμμετέχοντες θα θεωρούνταν ότι έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια και αγγειακή ερήμωση αντίστοιχα. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε ένα δείγμα αποτελούμενο από 250 άτομα, με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση και κατά τα άλλα υγιή, στο οποίο τόσο οι τιμές του CRAE για την αμφιβληστροειδοπάθεια, όσο και του μέσου αριθμού των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο για την αγγειακή ερήμωση, χωρίστηκαν σε 3 τριτημόρια. Όσοι είχαν τιμές που ανήκαν στο χαμηλότερο τριτημόριο του CRAE θεωρήθηκε ότι είχαν υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ όσοι είχαν αριθμό τριχοειδών στο χαμηλότερο τριτημόριο θεωρήθηκε ότι είχαν αγγειακή ερήμωση. Η εκτίμηση της αορτικής σκληρότητας ως διχότομης ποιοτικής μεταβλητής έγινε σύμφωνα με τις τιμές της PWV που έχουν δημοσιευθεί από την Ευρωπαϊκή εταιρεία υπέρτασης<sup>13</sup>.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 214 άτομα, ηλικίας  $43,9 \pm 11,8$  ετών, οι οποίοι ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε 4 ομάδες, τους αληθώς υπερτασικούς, ΑΥ (112 άτομα), αυτούς με υπέρταση της λευκής μπλούζας, ΥΑΜ (20 άτομα), αυτούς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση, ΣΥ (30 άτομα) και τους νορμοτασικούς, ΝΤ (52 άτομα).

Όσον αφορά στη μικροαγγειοπάθεια, οι υπερτασικοί στο σύνολο τους σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα 24ώρου ( $19,6$  έναντι  $11,7$  mg/24ωρο,  $p=0,009$ ) και μικρότερο αριθμό των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ( $148,7 \pm 30,1$  έναντι  $154,5 \pm 28,1$ ,  $p=0,256$ ).

Όσον αφορά στα ευρήματα από τον οφθαλμό, οι υπερτασικοί σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς είχαν θετικά όλα τα στοιχεία που συμβαδίζουν με πρόωμη αμφιβληστροειδοπάθεια, δηλαδή στατιστικά σημαντικά στενότερες αρτηρίες ( $86,6 \pm 9,8$  έναντι  $93,7 \pm 10,6$   $\mu\text{m}$ ,  $p<0,001$ ) και μικρότερο AVR ( $0,74 \pm 0,10$  έναντι  $0,81 \pm 0,9$ ,  $p<0,001$ ) καθώς και διευρυμένες φλέβες ( $119,2 \pm 14,4$  έναντι  $116,2 \pm 14,1$   $\mu\text{m}$ ,  $p=0,182$ ), οι οποίες όμως δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά.

Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα από την ανάλυση της μακροαγγειοπάθειας, τα οποία έδειξαν ότι οι υπερτασικοί είχαν αυξημένη αορτική σκλήρυνση PWV ( $8,3 \pm 1,6$  έναντι  $6,8 \pm 1,3$  m/sec,  $p<0,001$ ) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται οι συχνότητες της κάθε βλάβης οργάνου στόχου στις ομάδες των αληθώς υπερτασικών και των νορμοτασικών.

Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι αληθώς υπερτασικοί είχαν μεγαλύτερη συχνότητα βλαβών από τους νορμοτασικούς σχεδόν σε όλα τα όργανα στόχους. Πιο συγκεκριμένα, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα αμφιβληστροειδοπάθειας ( $38,1\%$  έναντι  $16,4\%$ ,  $p<0,01$ ), αγγειακής ερήμωσης ( $40,5\%$  έναντι  $24,0\%$ ,  $p<0,05$ ) και αορτικής σκλήρυνσης ( $72\%$  έναντι  $31,5\%$ ,  $p<0,001$ ), ενώ η μικρολευκωματινουρία, αν και συχνότερη, δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $29,6\%$  έναντι  $20,0\%$ ,  $p=0,318$ ).

Συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ( $6,9 \pm 1,3$  m/sec), τόσο οι ασθενείς με ΣΥ ( $7,5 \pm 1,2$ ,  $p<0,05$ ) όσο και αυτοί με ΥΑΜ ( $8,5 \pm 1,6$ ,  $p<0,001$ ) είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή PWV και

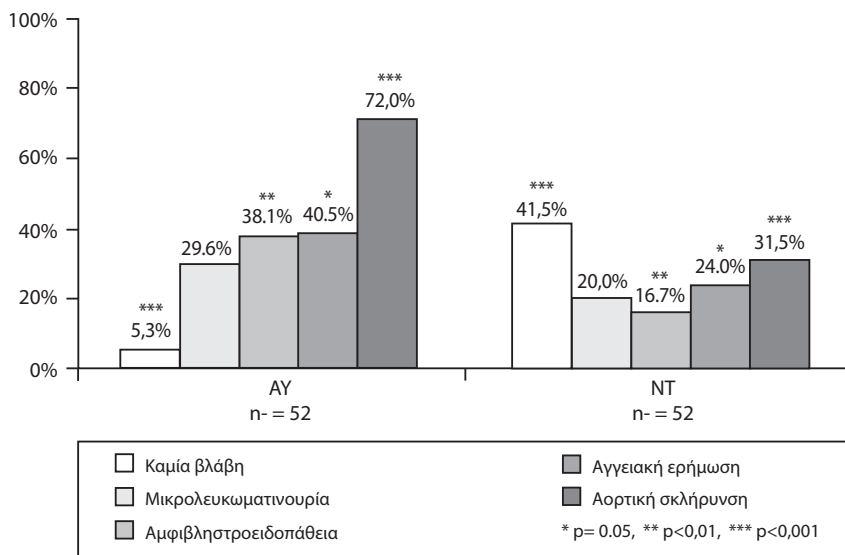
παρόμοια με τους αληθώς υπερτασικούς ( $8,3 \pm 1,7$  m/sec). Παρόμοιες διάμετροι των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΣΥ και ΑΥ ( $87,7 \pm 9,7$  και  $85,9 \pm 10,1$   $\mu\text{m}$  αντίστοιχα), οι οποίες βρέθηκαν σημαντικά στενότερες σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ( $93,6 \pm 10,5$   $\mu\text{m}$ ,  $p<0,05$  και  $p<0,001$  αντίστοιχα), ενώ ενδιάμεσες τιμές διαπιστώθηκαν στους ασθενείς με ΥΑΜ ( $87,6 \pm 8,6$ ,  $p>0,05$ ). Τόσο οι ασθενείς με ΑΥ ( $0,736 \pm 0,099$ ,  $p<0,001$ ) και ΣΥ ( $0,718 \pm 0,120$ ,  $p<0,001$ ) όσο και οι ασθενείς με ΥΑΜ ( $0,745 \pm 0,129$ ,  $p<0,005$ ) είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο λόγο αρτηριών/φλεβών (AVR) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ( $0,812 \pm 0,096$ ). Τόσο η αγγειακή ερήμωση όσο και η μικρολευκωματινουρία δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

|                          | Υπερτασικοί<br>(n=162) | ΝΤ<br>(n=52)    | P      |
|--------------------------|------------------------|-----------------|--------|
| Ηλικία (έτη)             | $44,3 \pm 11,8$        | $42,8 \pm 11,8$ | 0,306  |
| Φύλο (άνδρες %)          | 68,5                   | 48,1            | 0,011  |
| Κάπνισμα (ναί %)         | 39,5                   | 32,7            | 0,384  |
| ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> ) | $27,6 \pm 4,2$         | $25,8 \pm 4,2$  | 0,007  |
| Περιφέρεια μέσης (cm)    | $99,9 \pm 12,5$        | $96,3 \pm 12,4$ | 0,139  |
| ΣΑΠ Ιατρείου (mmHg)      | $145,6 \pm 15,4$       | $119,1 \pm 9,5$ | <0,001 |
| ΔΑΠ Ιατρείου (mmHg)      | $91,9 \pm 10,1$        | $76,2 \pm 8,1$  | <0,001 |
| ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)        | $136,5 \pm 11,5$       | $116,6 \pm 7,3$ | <0,001 |
| ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)        | $86,2 \pm 8,6$         | $73,4 \pm 5,2$  | <0,001 |
| ΜΑΠ 24ώρου (mmHg)        | $102,9 \pm 8,9$        | $87,8 \pm 5,2$  | <0,001 |
| ΣΑΠ ημέρας (mmHg)        | $142,1 \pm 11,5$       | $121,3 \pm 7,4$ | <0,001 |
| ΔΑΠ ημέρας (mmHg)        | $90,5 \pm 8,4$         | $77,7 \pm 5,3$  | <0,001 |
| ΜΑΠ ημέρας (mmHg)        | $107,7 \pm 8,6$        | $92,3 \pm 5,2$  | <0,001 |
| ΣΑΠ νύχτας (mmHg)        | $105,4 \pm 8,5$        | $105,4 \pm 8,5$ | <0,001 |
| ΔΑΠ νύχτας (mmHg)        | $76,1 \pm 10,6$        | $64,9 \pm 6,9$  | <0,001 |
| ΜΑΠ νύχτας (mmHg)        | $92,1 \pm 11,1$        | $78,3 \pm 7,1$  | <0,001 |
| Dippers (%)              | 66,0                   | 66,7            | 0,935  |

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση.  
 ΝΤ: νορμοτασικοί, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική ΑΠ, ΔΑΠ: διαστολική ΑΠ, ΜΑΠ: μέση ΑΠ

Στα πλαίσια διερεύνησης της κλινικής σημασίας της παρουσίας αλλοιώσεων των μικρών και των μεγάλων αγγείων, στο σύνολο του πληθυσμού, αλλοιώσεις πρόωμης υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας ( $r=-0,226$ ,  $p=0,001$ ), μικρολευκωματινουρία ( $r=0,142$ ,  $p=0,036$ ), αγγειακή ερήμωση (Stand C.  $=-0,105$ ,  $p=0,041$ ) και αυξημένη αορτική σκληρία (PWV,  $r=0,565$ ,  $p<0,001$ ), συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και ξεχωριστά η κάθε μία



Εικόνα 1. Εκτίμηση της βλάβης στα όργανα-στόχους στις ομάδες των αληθώς υπερτασικών και των νορμοτασικών.

Πίνακας 2. Δείκτες εκτίμησης της μικρο- και μακροαγγειοπάθειας.

|                                 | Σύνολο (n=214)  | Υπερτασικοί (n=162) | NT (n=52)       | p      |
|---------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|--------|
| CRAE (μm)                       | 88,20±10,4      | 86,6±9,8            | 93,7±10,6       | <0,001 |
| CRVE (μm)                       | 118,3±14,3      | 119,2±14,4          | 116,2±14,1      | 0,182  |
| AVR                             | 0,753±0,110     | 0,741±0,100         | 0,810±0,900     | <0,001 |
| Τριχοειδή/οπτικό πεδίο          | 149,8±29,6      | 148,7±30,1          | 154,5±28,1      | 0,256  |
| Μικρολευκωματινουρία (mg/24ωρο) | 19,0 (9,0-32,2) | 19,6 (10,8-33,8)    | 11,7 (5,3-27,5) | 0,009  |
| PWV (m/sec)                     | 7,9±1,7         | 8,3±1,6             | 6,8±1,3         | <0,001 |

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για αυτές με κανονική κατανομή και ως μέσος (εύρος μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου) για αυτές με μη κανονική κατανομή.

NT: νορμοτασικοί, CRAE: ισοδύναμο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή, CRVE: ισοδύναμο της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή, AVR: λόγος αρτηριών-φλεβών, PWV: ταχύτητα του σφυγμικού κύματος.

βλάβη με αυξημένο Framingham Risk score. Αυτοί που είχαν μεγαλύτερο αριθμό οργάνων στόχων με βλάβη, εμφάνιζαν και μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο κατά τη μονοπαραγοντική ( $p=0,035$ ) όσο και την πολυπαραγοντική ανάλυση ( $p=0,034$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Βλάβες στα όργανα-στόχους: σύγκριση μεταξύ υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών ατόμων

Στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών (162 άτομα), βρέθηκε αυξημένη η PWV, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Αυξημένη αορτική σκλήρυνση έχει διαπιστωθεί εδώ και πολλά χρόνια στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>14</sup>, η σημασία της οποίας μάλιστα αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο από μεγάλες προοπτικές μελέτες<sup>2</sup> που επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά της ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου.

γειακού κινδύνου.

Αντίστοιχα, όσον αφορά στη μικροκυκλοφορία παρατηρήθηκε μικρότερη διάμετρος των μικρών αρτηριών του αμφιβληστροειδούς και μειωμένος λόγος αρτηριών-φλεβών στους υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς, χωρίς αντίθετα να διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στις διαμέτρους των φλεβών του αμφιβληστροειδή<sup>8</sup>. Αλλοιώσεις των μικρών αγγείων στον αμφιβληστροειδή υπερτασικών ασθενών καταδεικνύονται κατ' επανάληψη στις υπάρχουσες μελέτες, με προεξάρχουσα την αρτηριακή στένωση<sup>15-19</sup>, ενώ αρκετές εντοπίζουν συγχρόνως διάταση των φλεβών του αμφιβληστροειδούς<sup>16-20</sup>, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε στο δείγμα μας, ίσως λόγω της σχετικά πρόσφατης διάρκειας της αρτηριακής υπέρτασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι, για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, μελετή-

θηκαν οι παραπάνω δείκτες σε ένα πληθυσμό νεο-διαγνωσθέντων, “naïve” υπερτασικών ασθενών χωρίς καμία αντιυπερτασική αγωγή και χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα<sup>8</sup>.

Σε επίπεδο βλάβης των μικρών αγγείων του νεφρού, η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς [19,6 (10,8-33,8) έναντι 11,7 (5,3-27,5) mg/24ωρο,  $p=0,009$ ], εύρημα συμβατό με γνωστά δεδομένα που βρίσκουν τη μικρολευκωματινουρία συχνότερη στους υπερτασικούς, αξιολογώντας την ως έναν από τους πλέον κατάξιωμένους και ευρύτερα χρησιμοποιούμενους δείκτες βλάβης οργάνων στόχων<sup>5</sup>.

Αντίθετα, η πυκνότητα των τριχοειδών κατά οπτικό πεδίο ήταν η μόνη αγγειακή παράμετρος η οποία διέφερε μεν, όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, στους υπερτασικούς σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς (148,7±30,1 έναντι 154,5±28,1 κατά οπτικό πεδίο,  $p=0,256$ ). Αντίστοιχα, υπάρχουν λίγες προηγούμενες μελέτες που αξιολογούν την πυκνότητα των τριχοειδών του δέρματος με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης, χωρίς φαρμακευτική αγωγή και οι οποίες παρά το μικρό αριθμό των συμμετεχόντων τείνουν να δείξουν μεγαλύτερου βαθμού αγγειακή ερήμωση στους υπερτασικούς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα<sup>21-23</sup>.

### **Βλάβη οργάνων στόχων ανάλογα με τους φαινότυπους της αρτηριακής υπέρτασης**

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΣΥ και ΥΑΜ, και στις δύο ομάδες διαπιστώθηκε υψηλότερη τιμή PWV και μικρότερος λόγος αρτηριών/φλεβών (AVR) στον αμφιβληστροειδή σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Οι παραπάνω τιμές ήταν παρόμοιες με αυτές των αληθώς υπερτασικών.

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες που καταδεικνύουν εκσεσημασμένη βλάβη διαφόρων οργάνων-στόχων στη συγκεκαλυμμένη υπέρταση, όπως υπερτροφία αριστεράς κοιλίας<sup>24</sup>, αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων<sup>25</sup>, αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος<sup>26</sup> και μικρολευκωματινουρία<sup>27</sup>. Επιπλέον, με βάση τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει μια ενδιαφέρουσα εξήγηση για τη συσχέτιση των διαμέτρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με τη

μελλοντική εμφάνιση υπέρτασης, όπως αυτή αποτυπώνεται στις μεγάλες προοπτικές μελέτες. Δεδομένου ότι οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν μόνο μετρήσεις ιατρείου, είναι πιθανό ότι συμπεριλήφθηκε ένα σημαντικό τμήμα με συγκεκαλυμμένη υπέρταση (που κυμαίνεται από 8-20% στο γενικό πληθυσμό), οι οποίοι ταξινομήθηκαν ψευδώς ως νορμοτασικοί, έχοντας όμως εμφανείς αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή και συγχρόνως αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>28</sup>. Η μη στατιστικά σημαντική διαφορά της μικρολευκωματινουρίας και της αγγειακής ερήμωσης θα μπορούσαν να οφείλονται στο μικρό μέγεθος του δείγματος. Συνεπώς, η διεξαγωγή μεγαλύτερων μελετών θα ήταν χρήσιμη για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

### **Επιπολασμός μικρο- και μακροαγγειακών αλλοιώσεων**

Η περαιτέρω ποιοτική ανάλυση των μεταβλητών για την εκτίμηση του επιπολασμού των παραπάνω βλαβών στα όργανα στόχους έδειξε για πρώτη φορά, χρησιμοποιώντας τα φυσιολογικά ανά ηλικιακή ομάδα πανευρωπαϊκά όρια PWV<sup>13</sup>, ότι το 70,9% των νεοδιαγνωσμένων αληθώς υπερτασικών ασθενών παρουσίαζαν αυξημένη αορτική σκλήρυνση, παρά την σχετικά πρόσφατη έναρξη της υπέρτασης. Μία μόλις μελέτη στη βιβλιογραφία ασχολείται με τον επιπολασμό της αορτικής σκληρίας σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>29</sup>, αποδίδοντας σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά (24,5%) από αυτά της παρούσας μελέτης. Βέβαια, η χρησιμοποίηση στην προηγούμενη μελέτη όχι μόνο διαφορετικής και λιγότερο καταξιωμένης μεθόδου, αλλά και αυθαίρετων «φυσιολογικών» τιμών, αντί για τα πανευρωπαϊκά όρια που έχουν θεσπιστεί, αποτελεί μειονέκτημα που αποτρέπει τη σύγκριση μεταξύ των μελετών.

Όχι μόνο η μακροκυκλοφορία, αλλά και η μικροκυκλοφορία επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό στους ΑΥ, με τις αλλοιώσεις να είναι πρωτίστως ορατές στα τριχοειδή του δέρματος (σε ποσοστό 40,5% έναντι 24%,  $p† 0,05$ ) και τα αγγεία του οφθαλμού (σε ποσοστό 38,1% έναντι 16,7%,  $p<0,01$ ), σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Όσον αφορά την πρόωμη υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, παρόμοιος επιπολασμός (33,3%) υπολογίζεται στη μελέτη Ibaraki σε σύνολο 87.890 ατόμων<sup>4</sup>. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη, όπως και το σύνολο των προηγούμενων που επιχειρούν να προσδιορίσουν τον ε-

πιπολασμό της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, χρησιμοποίησε μόνο ποιοτικά (και άρα υποκειμενικά) κριτήρια ταξινόμησης.

Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας στο δείγμα της παρούσας μελέτης βρέθηκε υψηλότερος στους υπερτασικούς σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς (29,6% έναντι 20%), ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αν και στη σχετική βιβλιογραφία ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας κυμαίνεται από 4-46%<sup>30</sup>, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν σε χαμηλότερα ποσοστά από αυτά της παρούσας μελέτης (8-23%)<sup>31</sup>, πιθανότατα επειδή εδώ προτιμήθηκε και χρησιμοποιήθηκε η πρακτικά δυσκολότερη, αλλά περισσότερο ευαίσθητη και αξιόπιστη<sup>5</sup>, μέθοδος άμεσης ανίχνευσης μικρολευκωματινουρίας σε συλλογή ούρων 24ώρου, έναντι του λόγου λευκωματίνης-κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων.

Είναι αξιοσημείωτο ότι, συνολικά, μόλις 5,3% των αληθώς υπερτασικών ασθενών ήταν πλήρως απαλλαγμένοι από οποιαδήποτε μορφή μικρο- και μακροαγγειοπάθειας. Συνεπώς, οι βλαπτικές επιδράσεις της αρτηριακής υπέρτασης είναι ορατές ήδη από τα αρχικά στάδια, πριν την έναρξη της θεραπείας, και μοιάζουν να αφορούν τόσο τη μικρο- όσο και τη μακροκυκλοφορία.

Τέλος, η διερεύνηση της κλινικής σημασίας της παρουσίας των αλλοιώσεων των μικρών και των μεγάλων αγγείων σε αυτούς τους πρώιμα διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς έγινε με την έμμεση εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με το Framingham Risk Score. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι τόσο η αυξημένη αορτική σκλήρυνση όσο και όλοι οι μελετώμενοι δείκτες μικροαγγειοπάθειας είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το Framingham Risk Score. Η συσχέτιση της αμφιβληστροειδοπάθειας, της μικρολευκωματινουρίας και της αυξημένης αορτικής σκλήρυνσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι σύμφωνη με τις μεγάλες, προοπτικές μελέτες που έχουν θεσπίσει την προγνωστική ισχύ των συγκεκριμένων βλαβών αναφορικά με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>3,32,33</sup>. Ειδικά για την αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος υπάρχει πλήρης έλλειψη προοπτικών μελετών θέτοντας το ερώτημα αν τα αποτελέσματα αυτά θα επιβεβαιώνονταν, καθιερώνοντάς την ως ένα νέο δείκτη μικροαγγειοπάθειας και εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παρούσα μελέτη είναι σημαντική γιατί για πρώτη φορά μελετά συγχρόνως τους παραπάνω υποκλινικούς δείκτες μικρο- και μακροαγγειοπάθειας σε νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς και προϋπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλα προβλήματα υγείας. Τα αποτελέσματά της καθιστούν σαφές ότι οι βλαπτικές επιδράσεις της αρτηριακής υπέρτασης είναι ορατές ήδη από τα αρχικά στάδια, πριν την έναρξη της θεραπείας, ανευρίσκονται σε σημαντικό ποσοστό νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και μοιάζουν να αφορούν τόσο τα μικρά όσο και τα μεγάλα αγγεία. Συγκεκριμένα, η μακροκυκλοφορία κατεξοχήν επηρεάζεται στην πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών, αλλά και η μικροκυκλοφορία επίσης επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό στην αληθή υπέρταση, με τις αλλοιώσεις να είναι πρωτίστως ορατές στα τριχοειδή του δέρματος και τα αγγεία του οφθαλμού. Επιπρόσθετα, αν και ο αριθμός των ασθενών στις υποομάδες δεν ήταν πολύ μεγάλος, οι ξεχωριστές αναλύσεις των «φαινοτύπων» της αρτηριακής υπέρτασης δείχνουν ότι τόσο οι ασθενείς με ΥΑΜ όσο και με ΣΥ παρουσιάζουν υποκλινικές βλάβες των μικρών και των μεγάλων αγγείων, ανάλογες με αυτές των αληθώς υπερτασικών.

Η κλινική σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης όσο το δυνατόν περισσότερων υποκλινικών βλαβών έγκειται στην παρατήρηση ότι σε όσο περισσότερα αγγειακά πεδία υφίστανται οι υποκλινικές βλάβες που μελετήθηκαν, τόσο αυξάνει ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος. Θα μπορούσε λοιπόν η ενσωμάτωση όλων αυτών των εργαλείων στην καθημερινή κλινική πράξη να ενισχύσει την ακρίβεια των συμβατικών μοντέλων πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου, με την έγκαιρη αναγνώριση των απόμων που παρουσιάζουν αθροιστικό συνδυασμό βλαβών σε πολλαπλά όργανα-στόχους, παρότι σε υποκλινικό ακόμη στάδιο.

## SUMMARY

**Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, Triantafyllou G, Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Gkolias V, Petidis K, Douma S. Prevalence of subclinical markers of micro- and macroangiopathy in different hypertension phenotypes and cardiovascular risk association. *Arterial Hypertension* 2015; 24: 52-60.**

*Background:* Early identification of hypertension-induced subclinical target organ damage (TOD) emer-

ges as extremely important for the early identification of high cardiovascular risk patients. However, data regarding the concomitant presence of such lesions in newly diagnosed hypertensives patients as well as in different hypertension phenotypes are lacking.

*Aim:* Estimation of early subclinical micro- and macrovascular indices in a sample of newly diagnosed hypertensive and normotensive individuals.

*Methods:* Newly diagnosed, never-treated, hypertensive patients and normotensive healthy volunteers participated in the study. All participants underwent funduscopy (with a non-mydriatic fundus camera), capillaroscopy, arterial stiffness and 24hour urine microalbumine measurements, and 24hour blood pressure recordings. Framingham Risk Score was used to determine cardiovascular risk.

*Results:* A total of 214 subjects, 112 true, 30 white coat and 20 masked hypertensives, and 52 normotensives were included. Hypertensives compared to normotensives exhibited increased PWV ( $p<0.001$ ) and urine albumin excretion levels ( $p=0.009$ ) and decreased retinal arteriolar diameter ( $p<0.001$ ). The number of affected target organs was linearly correlated with increased Framingham score ( $r=0.171$ ,  $p=0.035$ ).

*Conclusions:* Physicians dealing with hypertensive patients should be aware of the increased prevalence of diffuse microvascular impairment and seek multiple TOD even in the early stages of hypertension.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 Jan 15; 365(9455): 217-23.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 30; 55(13): 1318-27.
3. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 Sep; 7(9 Pt 1): 801-7.
4. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the ibaraki prefectural health study. *Circulation* 2011 Dec 6; 124(23): 2502-11.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul; 34(28): 2159-219.
6. Karamaounas P, Manikis G, Zabulis X. Retinal Images Analyzer. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece. TR416, [http://www.ics.forth.gr/tech-reports/2011-2011.TR416\\_Retinal\\_Images\\_Analyzer.pdf](http://www.ics.forth.gr/tech-reports/2011-2011.TR416_Retinal_Images_Analyzer.pdf). 2011.
7. Manikis G, Sakkalis V, Zabulis X, Karamaounas P, Triantafyllou A, et al. An Image Analysis Framework for the Early Assessment of Hypertensive Retinopathy Signs. International Conference on e-Health and Bioengineering, Iasi, Romania 2011 Nov 24.
8. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Zabulis X, Petidis K, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013 Mar; 26(3): 318-25.
9. Karamaounas P, Zabulis X. Capillaroscope. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece Technical Report 417, [users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR417\\_Capillaroscope.pdf](http://users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR417_Capillaroscope.pdf). 2011.
10. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, Gavriilaki E, Karamaounas P, Gkaliagkousi E, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014 Aug; 8(8): 542-9.
11. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 23 (Suppl 1), S69-S72. 2000.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12; 97(18): 1837-47.
13. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010 Oct; 31(19): 2338-50.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003 Jun 10; 107(22): 2864-9.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994 Jan; 112(1): 92-8.
16. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol* 2008 Oct; 126(10): 1404-10.
17. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 May; 49(5): 1784-90.
18. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999 Aug 1; 150(3): 263-70.
19. Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with



- age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Nov; 44(11): 4644-50.
20. Kaushik S, Kifley A, Mitchell P, Wang JJ. Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Feb; 48(2): 557-61.
  21. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999 Apr; 33(4): 998-1001.
  22. Serne EH, GRIJTGDAASCD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *hypertension* 38[2], 238-248. 2001.
  23. Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI, Tibirica E. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006 May; 19(5): 477-83.
  24. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001 Sep 18; 104(12): 1385-92.
  25. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis G, et al. Target organ damage in "white coat hypertension" and "masked hypertension". *Am J Hypertens* 2008 Apr; 21(4): 393-9.
  26. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2013 Jun; 31(6): 1136-43.
  27. Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006 Sep; 19(9): 880-6.
  28. Triantafyllou A, Anyfanti P, Douma S. Retinal arteriolar diameters and incident hypertension in initially normotensive individuals: a masked hypertension effect? *J Hypertens* 2014 Aug; 32(8): 1717.
  29. Wang JW, Zhou ZQ, Hu DY. Prevalence of arterial stiffness in North China, and associations with risk factors of cardiovascular disease: a community-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 119.
  30. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press* 2004; 13(4): 198-211.
  31. de ZD, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 Aug; 17(8): 2100-5.
  32. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004 Sep; 22(9): 1805-11.
  33. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009 Dec 1; 170(11): 1323-32.