

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση της αρτηρικής σκληρίας με την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σε νεοεμφανιζόμενη υπέρταση σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα*

Α. Τριανταφύλλου¹
Π. Ανυφαντή¹
Ξ. Ζαμπούλης²
Ε. Γαβριηλάκη¹
Κ. Πετίδης¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹
Π. Καραμαούνας²
Β. Γκόλιας¹
Γ. Τριανταφύλλου¹
Β. Νικολαΐδου¹
Σ. Δούμα¹

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο ΓΝΝΘ Θεσσαλονίκης
² Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας-Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τόσο η αρτηρική σκλήρυνση (ΑΣ) όσο και η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΥΑ) θεωρούνται ότι σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η σχέση μεταξύ τους όμως παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη υπέρταση χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μέθοδος: Η εκτίμηση της ΑΣ έγινε με τη μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) (Sphygmocor). Η ΥΑ προσδιορίστηκε ποσοτικά με ειδικό λογισμικό ανάλυσης από φωτογραφίες μη μυδριατικής κάμερας (NIDEK/AFC-230-210).

Αποτελέσματα: Συνολικά συμμετείχαν 139 άτομα ηλικίας $43,5 \pm 11,2$ ετών, 95 με ΑΥ και 44 ΝΤ. Η ομάδα με ΑΥ σε σχέση με των ΝΤ είχε υψηλότερο PWV ($8,38 \pm 1,65$ έναντι $6,74 \pm 1,3$, $p < 0,001$), στενότερες αρτηρίες στον αμφιβληστροειδή (CRAE) ($86,13 \pm 9,53$ έναντι $95,13 \pm 10,56$, $p < 0,001$) και χαμηλότερο λόγο αρτηριών-φλεβών (AVR) ($0,732 \pm 0,101$ έναντι $0,819 \pm 0,100$, $p < 0,001$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του PWV με το CRAE, τη ΣΑΠ και την ηλικία.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της πρώιμης ΥΑ συνυπάρχουν με την ΑΣ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου σε ένα πληθυσμό από υγιή υπερτασικά και νορμοτασικά άτομα. Η ύπαρξη αυτών από τα πρώτα στάδια εμφάνισης υπέρτασης τονίζει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης αυτών των βλαβών και της επιθετικότερης αντιμετώπισης της ΑΥ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αμφιβληστροειδής έχει 2 ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που τον καθιστούν μοναδικό για την *in vivo* μελέτη της συστηματικής μικροκυκλοφορίας και των αλλαγών που συμβαίνουν σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την αρτηριακή υπέρταση: καταρχήν οι δομές του προσομοιάζουν και φαίνεται να μπορούν να δώσουν πληροφορίες που αντιστοιχούν με τις ανατομικές και φυσιολογικές ιδιότητες της εγκεφαλικής και της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και δεύτερον αποτελεί ένα προσβάσιμο παράθυρο στο οποίο η μικροκυκλοφορία μπορεί να απεικονισθεί εύκολα, άμεσα, μη επεμβατικά και επαναλαμβανόμενα μέσα στο χρόνο¹.

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στη διάμετρο των αρτηριδίων και των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς ενδέχεται να αντανακλούν την επίδραση μιας σειράς συστηματικών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων κινδύνου. Οι στενότερες αρτηρίες και ο μικρότερος λόγος αρτηριών φλεβών φαίνεται να σχετίζονται με τη μεγαλύτερη ηλικία, την αυξημένη αρτηριακή πίεση (από πρόσφατες και παλαιότερες μετρήσεις) και την αυξημένη επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων². Από την άλλη πλευρά η διευρυμένη διάμετρος των φλεβών συνδέεται με μεταβολικές κυρίως διαταραχές, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου², αλλά και με την αυξημένη επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων³.

Για την αορτική σκλήρυνση υπάρχουν επίσης πολλά δεδομένα ότι αποτελεί έναν υποκλινικό δείκτη αθηροσκλήρωσης⁴ σχετιζόμενο με την αυξημένη επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης⁵, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την ολική θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τους άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου^{6,7}.

Αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η αορτική σκλήρυνση σχετίζεται με τη μικροαγγειοπάθεια από μελέτες σε άλλα όργανα όπως είναι ο εγκέφαλος και οι νεφροί^{8,9}, τα δεδομένα από τη μελέτη της σχέσης αυτής με τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς παραμένουν ακόμα ελάχιστα. Αξιοσημείωτη είναι η απουσία στη διεθνή βιβλιογραφία δεδομένων που να εξετάζουν τη συσχέτιση της πρώιμης βλάβης των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς με τη βλάβη στα μεγάλα αγγεία όπως αυτή αξιολογείται από τη αορτική σκλήρυνση και τη μέτρηση του σφυγμικού κύματος, σε ένα νεοδιαγνωσμένο, χωρίς αγωγή και συνυπάρχοντα προβλήματα υπερτασικό πληθυσμό.

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκρίνει ταυτόχρονα τις πρώιμες βλάβες των μεγάλων και των μικρών αγγείων σε ένα πληθυσμό από νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς, χωρίς αγωγή και άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα, σε σχέση με μία ομάδα αντίστοιχων ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και να διερευνήσει εάν οι βλάβες αυτές συμπορεύονται τόσο μεταξύ τους όσο και με την αύξηση της ΑΠ.

Τέλος σημαντικό προτέρημα της μελέτης είναι ότι αποτελεί την πρώτη διεθνώς έρευνα που χρησι-

μοποιεί ταυτόχρονα για το σκοπό αυτό ιδιαίτερα ακριβείς αλλά και εύκολα εφαρμόσιμες στην κλινική πράξη μεθόδους για την εκτίμηση τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων αγγείων. Αυτές είναι -το ειδικό λογισμικό ανάλυσης της διαμέτρου των αρτηριών και των φλεβών (για τον υπολογισμό του CRAE και CRVE, αντίστοιχα) όσον αφορά την αξιολόγηση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και το -PWV, που θεωρείται το gold standard μέτρησης της αορτικής σκληρότητας¹⁰, για την εκτίμηση της ανελαστικότητας της αορτής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν νεοδιαγνωσμένοι διαδοχικοί ασθενείς από το υπερτασιολογικό ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής κλινικής του Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσσαλονίκης και υγιείς 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. Κριτήρια εισόδου της μελέτης για την ομάδα των υπερτασικών ήταν η πρόσφατη εμφάνιση της υπέρτασης (εντός των 12 μηνών) και η απουσία συνοδών παθήσεων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων και η δευτεροπαθή υπέρταση, σύμφωνα με το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η πρόσφατη εμφάνιση της υπέρτασης στον πληθυσμό της μελέτης (<12 μήνες), στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς που είχαν φυσιολογικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης -στο σπίτι ή στο ιατρείο- ένα τουλάχιστον έτος πριν την εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης. Σε όλους τους συμμετέχοντες καταγράφηκε το ατομικό ιστορικό, οι καπνιστικές συνήθειες και το βάρος και το ύψος, από τα οποία υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) από τον τύπο βάρος (Kg)/ύψος (m)²

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε 3 φορές μετά από 10 λεπτά ηρεμίας με τη χρήση ενός υδραργυρικού πιεσόμετρου και με μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεων 2 λεπτά. Ως συστολική αρτηριακή

πίεση καταγράφηκε η εμφάνιση των ρυθμικών ήχων (ήχος I) και η εμφάνιση του σφυγμού, από την ψηλάφηση της κερκιδικής αρτηρίας ενώ ως διαστολική αρτηριακή πίεση καταγράφηκε η φάση V (εξαφάνιση) των ήχων Korotkoff. Στην ανά-λυση, χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος μόνο της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης.

Βυθοσκόπηση

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. Η επεξεργασία των φωτογραφιών έγινε από ένα ημιαυτόματο λογισμικό το οποίο κατασκευάστηκε από το Ινστιτούτο Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας της Κρήτης σε συνεργασία με το Υπερτασιολογικό τμήμα της Β' Προπαιδευτικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝ Θεσσαλονίκης¹¹. Το πρόγραμμα αυτό παρέχει τη δυνατότητα –μέσω της τμηματοποίησης της εικόνας–, της απομόνωσης των αγγείων και την αναπαράσταση του ολοκληρωμένου δικτύου των αρτηριών και των φλεβών του αμφιβληστροειδούς, το οποίο μετά από περαιτέρω επεξεργασία μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη διάμετρο των αγγείων αυτών. Στο πρωτόκολλο, με πρότυπο τα λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν στις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες², ως ζώνη μέτρησης των αγγείων χρησιμοποιήθηκε η περιοχή που περιλαμβάνεται μεταξύ δύο ομόκεντρων κύκλων που βρίσκονται σε απόσταση $\frac{1}{2}$ και 1 θηλαία διάμετρο από τα εξωτερικά όρια της οπτικής θηλής. Η διάμετρος των αρτηριών και των φλεβών προσδιορίστηκε αυτόματα ως ο μέσος όρος όλων των διαμέτρων που μετρήθηκαν κατά μήκος του κάθε αγγείου. Σύμφωνα με τη τροποποιημένη φόρμουλα των Parr και Hubbard¹² για κάθε μάτι υπολογίστηκαν τελικά το ισοδύναμο της κεντρικής αρτηρίας (CRAE: central retinal artery equivalent) και το ισοδύναμο της κεντρικής φλέβας (CRVE: central retinal vein equivalent) του αμφιβληστροειδούς αντίστοιχα^{12,13}. Ο λόγος αρτηριών φλεβών (AVR: arteriovenous ratio) υπολογίστηκε από το λόγο του ισοδύναμου της κεντρικής αρτηρίας προς την κεντρική φλέβα (CRAE/CRVE). Γενικά όσο μικρότερος είναι ο λόγος αυτός τόσο περισσότερο προχωρημένη είναι η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Ο έλεγχος της εγκυρότητας του λογισμικού απεικόνισης των αγγείων έδειξε πολύ καλά αποτε-

λέσματα, τόσο για την ακρίβεια του (0.937-0.932) όσο και για την ευαισθησία (0.741-0.712) και την ειδικότητα (0.967-0.966) αυτού¹⁴.

Μέτρηση αορτικής σκληρίας

Η αορτική σκληρία προσδιορίστηκε μέσω της εκτίμησης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV: pulse wave velocity) με τη συσκευή Sphygmocor (SphygmoCor™ PWV-software Atcor, Australia), και τη μέθοδο της τονομετρίας. Η μέτρηση της ταχύτητας πραγματοποιήθηκε μεταξύ της κοινής καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας.

Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 16 (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 16), για τα windows. Τα αποτελέσματα εκφράζονται για τις συνεχείς μεταβλητές σαν μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean+standard deviation, M+SD) και για τις κατηγορικές σε ποσοστά επί τις εκατό. 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 ενώ για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης (r) με το Pearson και το Spearman rank test αντίστοιχα με το αν οι κατανομές των μεταβλητών ήταν κανονικές ή μη. Επίσης, για την περαιτέρω συσχέτιση των μεταβλητών, μετά το στάθμισμα με τους άλλους παράγοντες (ηλικία, αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ και κάπνισμα) έγινε χρήση του συντελεστή μερικής συσχέτισης (partial correlation) και η εφαρμογή πολυπαραγοντικών μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης. Συνολικά εφαρμόστηκαν 3 μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή το PWV και ανεξάρτητες την ηλικία, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, το φύλο, την αρτηριακή πίεση (σε όλα) και τη διάμετρο των αρτηριών, των φλεβών ή το λόγο τους αντίστοιχα. Όπου ήταν απαραίτητη η κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο κανονικά καταμετρημένος δεκαδικός λογάριθμος. Επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 139 άτομα με μέσο όρο ηλικίας τα $43,5 \pm 11,2$ έτη, 91 άντρες και 48 γυναίκες που χωρίστηκαν τελικά σε 2 ομάδες, οι οποίες αποτελούνταν από 95 νεοδιαγνωσθέντες υπέρτασικούς χωρίς αγωγή και από 44 νορμοτασικούς χωρίς άλλα προβλήματα υγείας. Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τόσο η ηλικία, όσο και ο δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

	Υπερτασικοί (n=95)	Νορμοτασικοί (n=44)	p value
Ηλικία (έτη)	$44,3 \pm 10,6$	$41,8 \pm 12,1$	0,217
Φύλο (% άντρες)	71,6	52,3	0,026
ΔΜΣ (kg/m^2)	$26,7 \pm 4,3$	$25,5 \pm 4,3$	0,067
Κάπνισμα (% καπνιστές)	55,7	41,0	0,127
ΣΑΠ (mmHg)	$149,1 \pm 14,2$	$119,3 \pm 9,8$	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	$94,7 \pm 8,5$	$76,0 \pm 8,5$	<0,001

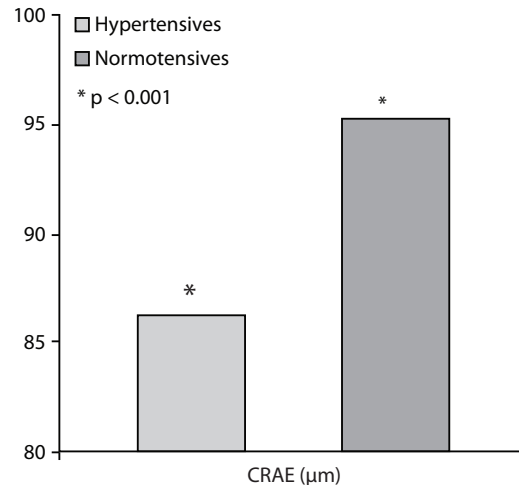
ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

Αορτική σκληρία

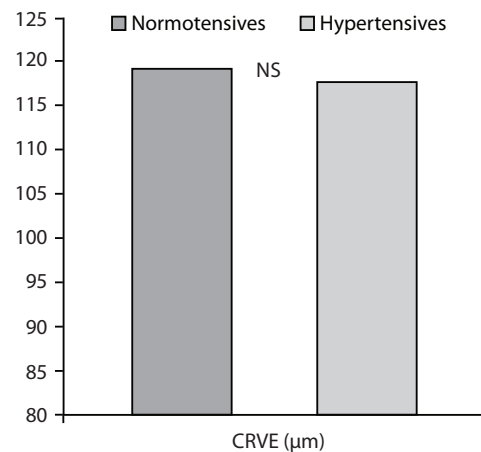
Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ($8,38 \pm 1,65$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($6,74 \pm 1,3$), $p < 0,001$. Η μονοπαράγοντική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση του PWV με την ηλικία ($r = 0,520$, $p < 0,001$), το δείκτη μάζας σώματος ($r = 0,289$, $p = 0,001$), τη συστολική ($r = 0,542$, $p < 0,001$), και τη διαστολική ($r = 0,450$, $p < 0,001$) αρτηριακή πίεση.

Μικρά αγγεία του αμφιβληστροειδή

Η σύγκριση της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδή στις δύο ομάδες παρουσιάζεται στα γραφήματα 1-3. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν στενότερες αρτηρίες (CRAE) σε σχέση με τους νορμοτασικούς ($86,13 \pm 9,53$ έναντι $95,13 \pm 10,56$ αντίστοιχα, $p < 0,001$). Αντίστοιχα μικρό-

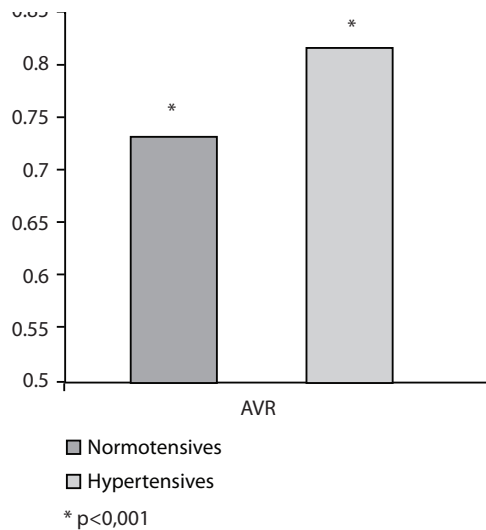


Γράφημα 1. Σύγκριση της διαμέτρου των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς σε υπερτασικούς ασθενείς και νορμοτασικά άτομα.

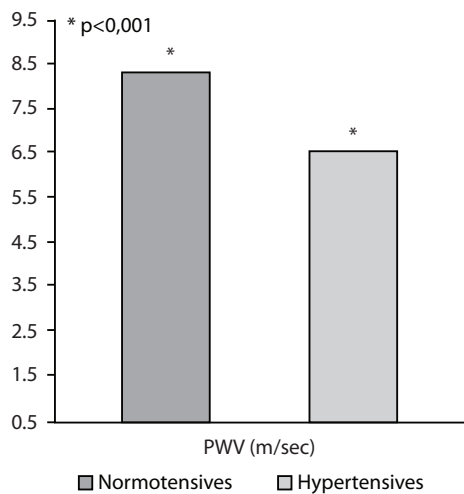


Γράφημα 2. Σύγκριση της διαμέτρου των φλεβών του αμφιβληστροειδούς σε υπερτασικούς ασθενείς και νορμοτασικά άτομα.

τερος ήταν και ο λόγος αρτηριών-φλεβών (AVR) ($0,732 \pm 0,101$ στους υπερτασικούς έναντι $0,819 \pm 0,100$ στους νορμοτασικούς, $p < 0,001$), ενώ η διάμετρος των φλεβών (CRVE) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες. Τόσο το CRAE όσο και το AVR παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της συστολικής ($r = -0,333$, $p < 0,001$ και $r = -0,256$, $p = 0,002$ αντίστοιχα) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($r = -0,331$, $p < 0,001$ και $r = -0,298$, $p < 0,001$ αντίστοιχα), ενώ η σχέση αυτή δεν ήταν



Γράφημα 3. Σύγκριση λόγου αρτηριών-φλεβών του αμφοβληστροειδούς σε υπέρτασικούς ασθενείς και νορμοτασικά άτομα.



Γράφημα 4. Σύγκριση του PWV σε υπέρτασικούς ασθενείς και νορμοτασικά άτομα.

στατιστικά σημαντική τόσο για την ηλικία ($r=-0,061$, $p=0,478$ και $r=0,034$, $p=0,687$ αντίστοιχα) όσο και για το δείκτη μάζας σώματος ($r=0,051$, $p=0,549$ και $r=-0,036$, $p=0,674$ αντίστοιχα). Η διάμετρος των φλεβών δεν βρέθηκε να παρουσιάζει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα παραπάνω δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία $r=-0,099$, $p=0,247$, ΔΜΣ $r=0,099$, $p=0,245$, ΣΑΠ $r=-0,006$, $p=0,948$ και ΔΑΠ $r=0,026$, $p=0,761$ αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Συσχέτιση της αρτηρικής σκληρίας με τη διάμετρο των αγγείων του αμφοβληστροειδούς πριν και μετά τη στάθμιση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος και την αρτηριακή πίεση.

	CRAE	CRVE	AVR
PWV –συντελεστής r	-0,311***	0,647	-0,211*
–σταθμισμένο r ⁺	-0,247**	-0,029	-0,165 [#]

[#] $p=0,07$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

+ r σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος και την αρτηριακή πίεση.

Συσχέτιση της αρτηρικής σκληρίας με τη διάμετρο των αγγείων του αμφοβληστροειδούς

Τα αποτελέσματα από τη συσχέτιση του PWV με τη διάμετρο των αγγείων του αμφοβληστροειδούς φαίνεται στον πίνακα 2. Πιο συγκεκριμένα το PWV είχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση τόσο με το CRAE όσο και με το AVR. Ωστόσο μετά το στάθμιση (partial correlation) για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και την αρτηριακή πίεση, η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο για τη διάμετρο των αρτηριών (CRAE). Η περαιτέρω πολυπαραγοντική ανάλυση (linear regression analysis) έδειξε επίσης ότι το μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το PWV ήταν στατιστικά σημαντικό ($p<0,001$, R square=0,523 και adjusted R square 0,499) με στατιστικά σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες την ηλικία ($B=0,004$, Beta=0,443 και $p<0,001$), τη ΣΑΠ ($B=0,002$, Beta=0,348 και $p<0,001$) και το CRAE ($B=-0,001$, Beta=-0,165 και $p=0,017$). Η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε για τα αντίστοιχα μοντέλα που περιλάμβαναν ως στοιχεία εκτίμησης των αγγείων του αμφοβληστροειδή το AVR ($B=-0,095$, Beta=-0,114 και $p=0,090$) ή το CRVE ($B<0,001$, Beta=-0,010 και $p=0,880$) αντίστοιχα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, αυτή είναι η πρώτη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που εκτιμάει τη θετική σχέση της πρώιμης βλάβης των μικρών αγγείων του αμφοβληστροειδούς με τη βλάβη στα μεγάλα αγγεία όπως αυτή αξιολογείται από τη αρτηρική σκλήρυνση και τη μέτρηση του σφυγμικού

κύματος, σε ένα νεοδιαγνωσμένο, χωρίς αγωγή και συνυπάρχοντα προβλήματα υπερτασικό πληθυσμό καθώς και σε σύγκριση αυτού με ένα αντίστοιχο πληθυσμό από άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ξεκάθαρα ότι ακόμα και οι υπερτασικοί με πολύ πρόσφατη διάγνωση της υπέρτασης (<12 μήνες) σε σχέση με τους νορμοτασικούς παρουσιάζουν αυξημένη ανελαστικότητα στην αορτή και έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ήπιας υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Τα ευρήματα της αμφιβληστροειδοπάθειας αφορούσαν κυρίως τις αρτηρίες, οι οποίες βρέθηκαν να είναι σημαντικά στενότερες στα άτομα που είχαν υψηλή αρτηριακή πίεση. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα^{2,15}.

Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης όμως είναι η διαπίστωση της στατιστικά σημαντικής γραμμικής συσχέτισης, ανεξάρτητα από την ηλικία, το ΔΜΣ, το κάπνισμα και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, μεταξύ των βλαβών στα μεγάλα αγγεία (ανελαστικότητα της αορτής-PWV) και των αρτηριών των μικρών αγγείων (αρτηρίδια του αμφιβληστροειδούς-CRAE), σε άτομα που δεν έχουν άλλους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου παρά μόνο την υψηλή αρτηριακή πίεση.

Παρόλο που η κοινή πορεία της μακρο- και μικρο αγγειοπάθειας αποτελεί σημαντικό θέμα τόσο για την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης όσο και για την αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση, εξακολουθεί να είναι υπό διερεύνηση και να χρειάζεται νέα στοιχεία από μελέτες για να τεκμηριωθεί.

Το 2007 ο Cheng και οι συνεργάτες έδειξαν για πρώτη φορά σε έναν μεγάλο (3425 άτομα) υπερτασικό χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα υποπληθυσμό της MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) ότι η αυξημένη αορτική σκλήρυνση (όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία) σχετίζεται ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακού κινδύνου με τη στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς (CRAE)¹⁶. Ωστόσο αν και η μαγνητική τομογραφία της αορτής προσφέρει πολύ ακριβείς μετρήσεις της ΑΣ, πρόκειται για μία πολύ ακριβή μέ-

θοδο, η οποία είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη, και για αυτό δεν έχουμε και δεδομένα από τη χρήση της σε μεγάλες κλινικές μελέτες¹⁷. Άλλα δύο μειονεκτήματα της μελέτης ήταν ότι ο πληθυσμός είχε άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα όπως σακχαρώδη διαβήτη και ότι υπήρχε μεγάλη χρονική διαφορά (τουλάχιστον 2 χρόνια) ανάμεσα στις μετρήσεις της ΑΣ και τις φωτογραφίες του αμφιβληστροειδή. Ωστόσο, δεν παύει να αποτελεί τη μοναδική μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς που έδειξε ότι οι αλλαγές στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδή συμπορεύονται με βλάβες στη μακροκυκλοφορία και στην ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων.

Αντίστοιχα επιδημιολογικά στοιχεία αλλά από υγιή πληθυσμό έχουμε από την ανάλυση 8031 ατόμων από την ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) στην οποία φάνηκε ότι η ΑΣ εκτιμώμενη από υπερηχογραφικά στοιχεία στην αριστερή καρωτίδα αυτή τη φορά, σχετιζόταν με μικρότερο λόγο αρτηριών φλεβών (AVR). Ωστόσο η μελέτη περιλάμβανε παρόμοιους περιορισμούς με αυτούς που αναφέρθηκαν παραπάνω σχετικά με τη μέθοδο που επιλέχθηκε για να αξιολογήσει την ΑΣ¹⁸.

Το 2011 δημοσιεύτηκε από την K. Κατοή και τους συνεργάτες της η μόνη μελέτη που περιλάμβανε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακά επεισόδια και χρησιμοποιούσε ως μέθοδο εκτίμησης της ΑΣ το PWV¹⁹. Ωστόσο στη μελέτη αυτή, η οποία περιλάμβανε τελικά 197 άτομα, η εκτίμηση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς περιλάμβανε μόνο την ποιοτική εκτίμησή τους, η οποία υπόκειται σε κάποιους βασικούς περιορισμούς. Αφενός, δεν επιτρέπει την ακριβή διάκριση μεταξύ της πρώιμης υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας με αυτή των πιο προχωρημένων σταδίων, η οποία έχει άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς²⁰ και φαίνεται να σχετίζεται διαφορετικά με την αθηροσκλήρωση και με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, επομένως ίσως και με την ανελαστικότητα της αορτής, η οποία θεωρείται πρώιμος υποκλινικός δείκτης και αφετέρου είναι πολύ λιγότερο ακριβής μέθοδος²¹ η οποία μάλιστα δεν μπορεί να μας δώσει ξεχωριστά πληροφορίες για τις αρτηρίες και τις φλέβες, οι οποίες έχουν αποδειχθεί πολύ χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης της μικροαγγειοπάθειας του οφθαλμού^{2,22}.

Σχετικά με τους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να συνδέουν την ανελαστικότητα της αορτής με τη στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς, που είναι και η σημαντικότερη βλάβη που παρατηρείται στους οφθαλμούς στα πρώιμα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης δεν μπορούν να γίνουν πάρα μόνο υποθέσεις, εφόσον δεν υπάρχουν πειραματικά μοντέλα που να επιβεβαιώνουν ή να εξηγούν αυτή τη σχέση.

Τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες επιδημιολογικές ή μελέτες ασθενών μαρτύρων οι οποίες βρίσκουν κοινούς μηχανισμούς, που σχετίζονται τόσο με την αορτική σκλήρυνση όσο και με τη μεταβολή της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδή, όπως είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²³⁻²⁵ και το μονοξειδίο του αζώτου²⁶, οι αλλαγές στο λόγο κολλαγόνου με την ελαστίνη, και η συσχέτιση με διάφορους παράγοντες φλεγμονής^{27,28}. Επίσης, γίνεται πολύς λόγος τελευταία για την υπόθεση ότι οι βλάβες των μικρών αγγείων είναι αποτέλεσμα της υψηλής πίεσης παλμού και της αυξημένης ροής από την αορτική σκλήρυνση²⁹.

Συμπερασματικά, δείξαμε για πρώτη φορά ότι με δύο ποσοτικές, ακριβείς και εύκολα εφαρμόσιμες στην κλινική πράξη τεχνικές εκτίμησης της μικρο- και μακροαγγειοπάθειας τα ευρήματα της πρώιμης ΥΑ συνυπάρχουν με την ΑΣ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου σε ένα πληθυσμό από «υγιή» υπέρτασικά και νορμοτασικά άτομα. Η ύπαρξη υπέρτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε συνδυασμό με την αορτική σκλήρυνση από τα πρώτα στάδια εμφάνισης της υπέρτασης αφενός γεννάει περαιτέρω ερωτήματα σχετικά με τους μηχανισμούς που ενέχεται να συνδέουν τη μικρο- και μακροαγγειοπάθεια στο έδαφος της αρτηριακής υπέρτασης και αφετέρου τονίζει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης βλαβών στα όργανα-στόχους και της επιθετικότερης αντιμετώπισης της ΑΥ με σκοπό είτε την υποστοροφή είτε την επιβράδυνση τους.

SUMMARY

Triantafyllou A, Anyfanti P, Zamboulis X, Gavriilaki E, Petidis K, Gkaliagkousi E, Karamaounas P, Gkolias V, Triantafyllou G, Nikolaidou B, Douma S. Cor-

relation of aortic stiffness and hypertensive retinopathy in patients with recently appeared hypertension and normotensive individuals. *Arterial Hypertension 2013; 22: 152-160.*

Purpose: Both hypertensive retinopathy and aortic stiffness (AS) are induced by a sequel of vascular changes induced by high blood pressure, yet their correlation remains under investigation, especially in the early stages of hypertension. We thus aimed at studying the relationship between AS and retinal vascular calibers in naïve hypertensive individuals with recent onset of hypertension and normotensive healthy volunteers.

Methods: Participants were classified in the above groups according to the office blood pressure and ambulatory blood pressure recordings (Spacelabs 90207). Arterial stiffness was estimated with measurement of the pulse wave velocity (PWV). Retinal vascular calibers were calculated from non-mydratric retinal photography (NIDEK/AFC-230-210).

Results: A total of 139 individuals 43.5±11.2 years old, 95 hypertensives and 44 normotensives, were studied. Baseline characteristics did not differ significantly between the groups. Compared to the normotensive group, hypertensive individuals exhibited higher PWV (6.74±1.3 versus 8.38±1.65, p<0.001), narrower retinal arterioles indicated by central retinal equivalent (CRAE) (95.13±10.56 versus 86.13±9.53, p<0.001) and lower arteriovenous ration (AVR) (0.819±0.100 versus 0.732±0.101, p<0.001). Retinal venular diameters did not differ significantly between the groups. In the univariate analysis, PWV was significantly correlated with CRAE, AVR and office blood pressure, while the multivariate analysis revealed a significant correlation of PWV with CRAE, systolic blood pressure and age.

Conclusions: Subtle retinal vascular changes induced by high blood pressure coexist with arterial stiffness independently of other cardiovascular risk factors. Further studies are needed to determine the underlying pathophysiological pathways and the clinical significance of our findings.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol* 2005 Dec; 89(12): 1646-54.
2. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol* 2009 Jan; 54(1): 74-95.

3. *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.
4. *Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA.* Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 May; 25(5): 932-43.
5. *Dernellis J, Panaretou M.* Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in non-hypertensive subjects. *Hypertension* 2005 Mar; 45(3): 426-31.
6. *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.
7. *Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006 Feb 7; 113(5): 664-70.
8. *O'Rourke MF, Safar ME.* Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1): 200-4.
9. *Feihl F, Liaudet L, Waeber B.* The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009 Jun; 11(3): 182-9.
10. *Laurent S, Cockcroft J, Van BL, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006 Nov; 27(21): 2588-605.
11. *Karamaounas P, Manikis G, Zabulis X.* Retinal Images Analyzer. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece. 2011: TR416 (http://www.ics.forth.gr/tech-reports/2011/2011.TR416_Retinal_Images_Analyzer.pdf)
12. *Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al.* Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999 Dec; 106(12): 2269-80.
13. *Parr JC, Spears GF.* General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 1974 Apr; 77(4): 472-7.
14. *Manikis G, Sakkalis V, Zabulis X, Karamaounas P, Triantafyllou A, Douma S, et al.* An Image Analysis Framework for the Early Assessment of Hypertensive Retinopathy Signs. International Conference on e-Health and Bioengineering, Iasi, Romania, 24-26 November 2011 (Best conference paper award) (http://www.ics.forth.gr/~zabulis/EHB11_Retina_Analysis.pdf).
15. *Wong TY, McIntosh R.* Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005 May; 25(3): 195-204.
16. *Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FM, Macura KJ, et al.* Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2007 Oct; 50(4): 617-22.
17. *Oliver JJ, Webb DJ.* Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Apr 1; 23(4): 554-66.
18. *Liao D, Wong TY, Klein R, Jones D, Hubbard L, Sharrett AR.* Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke* 2004 Apr; 35(4): 837-42.
19. *Katsi V, Vlachopoulos C, Souretis G, Baou K, Dagalaki I, Alexopoulos N, et al.* Association between retinal microcirculation and aortic stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2012; 157: 370-373.
20. *Wong TY, Mitchell P.* The eye in hypertension. *Lancet* 2007 Feb 3; 369(9559): 425-35.
21. *Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, et al.* Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res* 2006 Jan; 25(1): 99-127.
22. *Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, Klein R, Wong TY, Mitchell P, et al.* Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Jan; 48(1): 52-7.
23. *Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE.* Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke* 2004 Jun; 35(6): 1289-93.
24. *Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, et al.* Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001 Nov; 38(5): 1049-53.
25. *McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al.* Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006 Oct; 48(4): 602-8.
26. *Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F, Sato E, Yoshida A.* The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Sep; 43(9): 3037-44.
27. *Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al.* Retinal vascular caliber, cardiovascular risk

- factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 Jun; 47(6): 2341-50.
28. *McEniery CM, Wilkinson IB*. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005 Jul; 19(7): 507-9.
29. *Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA*. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 May; 25(5): 932-43.