



* Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis): Η νέα μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιοεξαρτώμε- νης μικροαγγειακής δυσλειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και ο ρό- λος της σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

**Σ. Ουζούνη¹
Ν. Ευαγγελίδης¹
Ε. Ζτρίβα¹
Β. Γκόλιας²**

**Μ. Ανδρόνογλου¹
Χ. Σαββόπουλος¹
Α. Τριανταφύλλου¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της μικροκυκλοφορίας παρατηρούνται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και έχουν συσχετιστεί με παρουσία βλαβών σε όργανα-στόχους και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνησιμότητα. Μία από τις πιο εύκολες και καλά μελετημένες μικροαγγειακές κοίτες του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα μικρά αγγεία του βυθού του οφθαλμού. Η μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς –όπως αξιολογείται με τις κλασικές μεθόδους στατικής ανάλυσης των αγγείων του βυθού– είναι καλά τεκμηριωμένο ότι επηρεάζεται σε πολλές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) και της δυσλιπιδαιμίας. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νεότερες μέθοδοι αξιολόγησης της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, με τη δυναμική ανάλυση των αγγείων (Dynamic Vessel Analysis, DVA) να κατέχει την πρωτεύουσα θέση. Η DVA είναι μία μη επεμβατική, καινοτόμος τεχνική ανάλυσης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας σε αθητικό χρόνο. Πρόκειται για ένα σύστημα που περιλαμβάνει μία κάμερα βυθού, με ενσωματωμένο σύστημα διέγερσης με «φλας» φωτός, που μπορεί να απεικονίζει ψηφιακά και να καταγράφει στον χρόνο τις μεταβολές της διαμέτρου των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς, παρέχοντας πληροφορίες για την ενδοθηλιακή μικροαγγειακή λειτουργία. Η εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς με ΑΥ έχει δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διαταραγμένες λειτουργικές αγγειακές αποκρίσεις. Ακόμη, η DVA έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΣΔ, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία, όπου επίσης παρατηρούνται ελαττωμένες μικροαγγειακές αποκρίσεις σε σύγκριση με τους υγιείς. Οι λίγες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, δείχνουν επίσης συσχέτιση της και με άλλους δείκτες ενδοθηλιακής και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και κάποιες προοπτικές μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων που αναδεικνύουν την DVA και ως προγνωστικό εργαλείο για μείζονα καρδιαγγειακά

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Κέντρο Υπέρτασης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Γενικής Ιατρικής και Έρευνας Υψηλών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Αρτηριακής Υπέρτασης • Στ. Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6977079500 • E-mail: artriant@auth.gr

συμβάματα σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Αποτελεί, επομένως, μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο εκτίμησης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας, ενώ φαίνεται ότι πιθανώς θα μπορούσε να συμβάλει στην διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο της μεθόδου DVA σε ασθενείς με ΑΥ και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, δυναμική ανάλυση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, οφθαλμός, αμφιβληστροειδική μικροκυκλοφορία, καρδιαγγειακή νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η δυσλιπιδαιμία, καθώς και η παχυσαρκία αποτελούν τους πιο καλά τεκμηριωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου². Υπάρχουν ολοένα αυξανόμενα στοιχεία ότι η δυσλειτουργία του ενδοθελίου παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων³. Σε ασθενείς με τα παραπάνω νοσήματα έχει διαπιστωθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές των μικρών τους αγγείων⁴⁻⁶. Τα τελευταία χρόνια, η μελέτη των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στην επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁷⁻¹⁰. Οι μικροαγγειακές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στα διάφορα όργανα σε ασθενείς με ΑΥ συσχετίζονται με την παρουσία βλαβών οργάνων-στόχων (target organ damage, TOD)^{11,12}, με αλλοιώσεις τόσο στις μεγάλες αρτηρίες¹³⁻¹⁶ όσο και σε μικροαγγειακές κοίτες¹⁷⁻¹⁹, καθώς και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνησιμότητα^{20,21}.

Μία από τις πιο καλά μελετημένες μικροαγγειακές κοίτες του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα μικρά αγγεία του βυθού του οφθαλμού. Η απεικόνιση των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον στον τομέα της καρδιαγγειακής έρευνας, κυρίως λόγω της μοναδικής δυνατότητας της άμεσης και μη επεμβατικής παρατήρησής τους, η οποία παρουσιάζει υψηλή δομική και λειτουργική ομοιότητα με άλλα συστήματα, όπως το μυοκάρδιο και κυρίως ο εγκέφαλος²². Οι δομικές αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδούς έχει διαπιστωθεί, σύμφωνα με πολλές επιδημιολογικές μελέτες, ότι συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού συμβάματος, ΑΥ και ΣΔ, τόσο σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο όσο και σε υγιείς^{23,24}.

Για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, στους υπερτασικούς ασθενείς, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί ποικίλες μέθοδοι, που παρέχουν πληροφορίες τόσο για τη μορφολογία (στατικές), όσο και τη λειτουργική της κατάσταση (μέθοδοι εκτίμησης μικροαγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας). Μία από τις πλέον καθιερωμένες μεθόδους αξιολόγησης των δομικών αλλοιώσεων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς είναι η φωτογράφιση του βυθού, με ειδική κάμερα (fundus camera). Τα κύρια πλεονεκτήματα των καμερών βυθού είναι ότι είναι σχετικά εύχρηστες και οικονομικές (κάποιες μπορούν να συνδεθούν απευθείας με smartphone), δεν απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι αναγκαία η μυδρίαση²⁵. Ακόμη, με ειδικά λογισμικά μπορούν να υπολογιστούν οι διάμετροι των αγγείων του βυθού από τις εικόνες που ελήφθησαν^{26,27}. Χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης των διαμέτρων των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς με ειδικό λογισμικό, έχει φανεί ότι οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι παρούσες πολύ πρόωμα ακόμα και σε άτομα με νεοδιαγνωσμένη ΑΥ, συγκεκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) και υπέρταση λευκής μπλούζας (ΥΛΜ)^{16,19,27,28}.

Η οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography, OCT) και η αγγειογραφία με οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography angiography, OCT-A) αποτελούν επίσης δύο από τις σύγχρονες μεθόδους μελέτης του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ΑΥ^{29,30}. Η OCT είναι μια μη επεμβατική τεχνική που απεικονίζει εγκάρσια τη δομή του αμφιβληστροειδούς και παρέχει πληροφορίες για αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, των γαγγλιακών κυττάρων και του οπτικού νεύρου²⁹. Η OCT-A επιτρέπει, επιπλέον, την ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση του αγγειακού δικτύου (ακόμη και σε βαθύτερα αγγειακά στρώματα) του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς^{30,31}. Κύρια μειονεκτήματα της OCT-A είναι τα σφάλματα απεικόνισης και το υψηλό κόστος³⁰. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν την προσαρμοστική οπτική

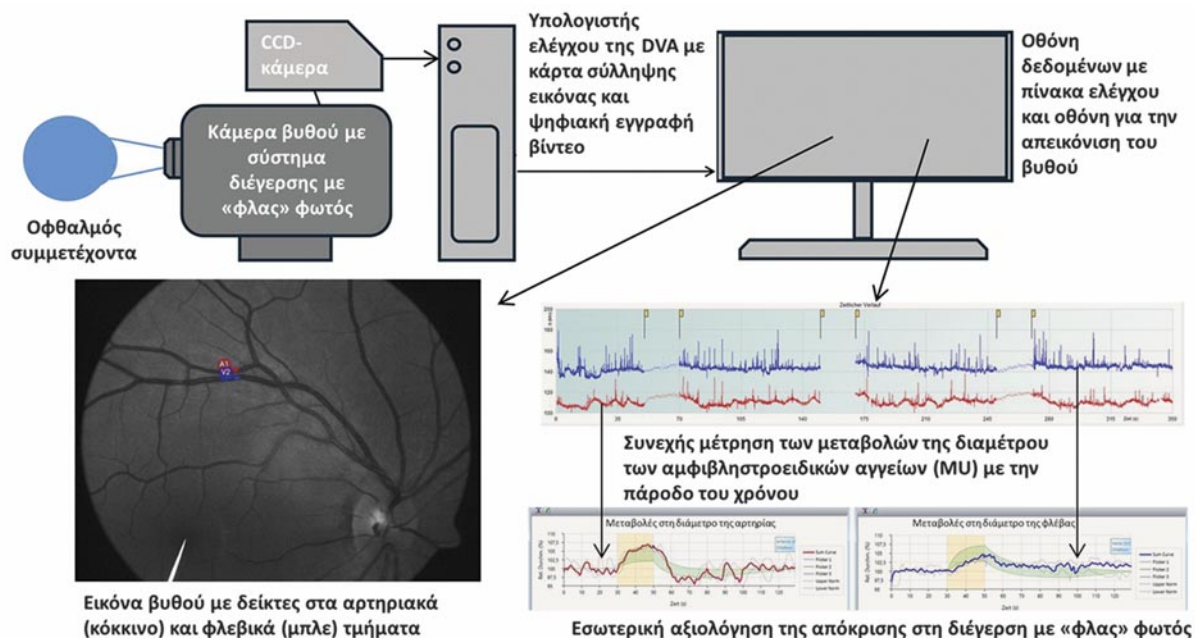
(adaptive optics, AO) και τη ροομετρία με laser doppler (laser doppler flowmetry, LDF), οι οποίες λειτουργούν ως μέθοδοι απεικόνισης του τοιχώματος των αγγείων²⁵. Το κύριο μειονέκτημα των AO είναι ότι περιορίζουν την εκτίμηση σε ένα μικρό τμήμα των αγγείων και χαρακτηρίζονται από υψηλό κόστος³², ενώ η LDF χρησιμοποιείται αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς και δεν βρίσκεται πλέον σε κυκλοφορία³⁰.

Μια από τις πιο καινοτόμες μεθόδους για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis, DVA ή Retinal Vessel Analysis, RVA), η οποία επιτρέπει την απευθείας καταγραφή των αλλαγών στη διάμετρο των αγγείων κατά τη διέγερσή τους με φλας (“flicker”) φωτός, μετρώντας την αγγειακή αντιδραστικότητα στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς³³. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί διερευνώντας τη μικροαγγειακή λειτουργία σε πληθώρα πληθυσμιακών ομάδων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο της μεθόδου DVA στους ασθενείς με ΑΥ και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

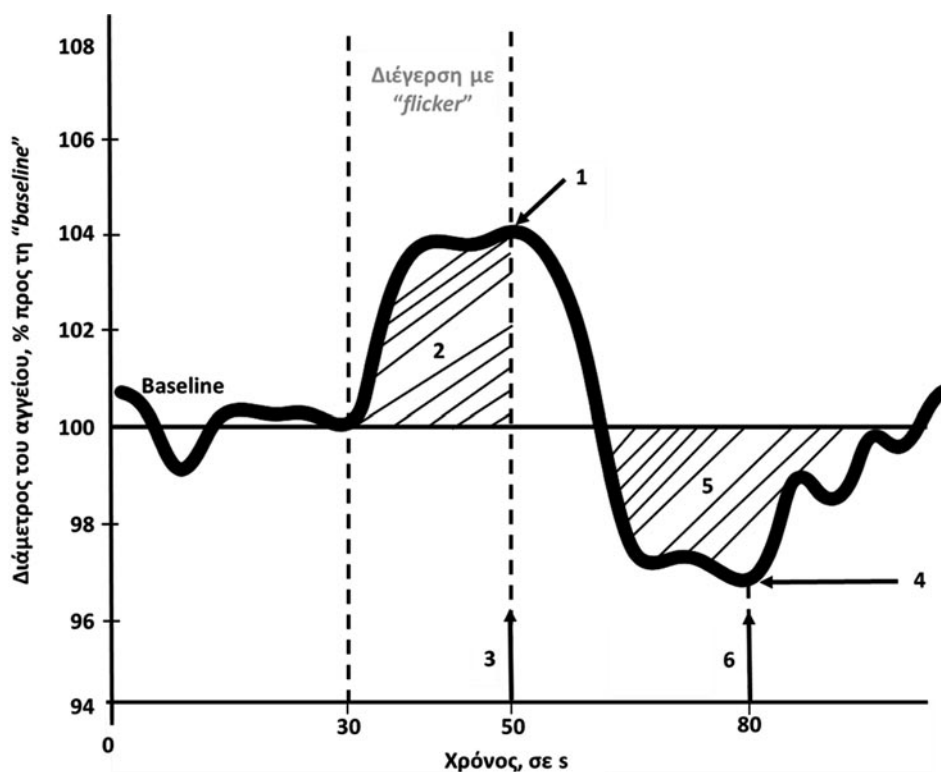
ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΤΗ DVA

Πρόκειται για ένα σύστημα που περιλαμβάνει μία κάμερα βυθού, με ενσωματωμένο σύστημα διέγερσης με «φλας» φωτός, που μπορεί να απεικονίζει ψηφιακά και καταγράφει στον χρόνο τις μεταβολές της διαμέτρου των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 1).

Αρχικά, πραγματοποιείται μυδρίαση της κόρης και στη συνέχεια, μετά την πάροδο 10 λεπτών, αρχίζει η διαδικασία της μέτρησης. Ο εξεταζόμενος τοποθετείται καθιστός μπροστά από την κάμερα σε ένα ημιφωτεινό δωμάτιο και, καθοδηγούμενος από μία δέσμη πράσινου φωτός, καλείται να εστιάσει σε ένα σημείο αναφοράς στην κάμερα. Στη συνέχεια επιλέγεται η περιοχή συνεχούς μέτρησης των αγγείων. Πιο συγκεκριμένα επιλέγεται τμήμα μίας αρτηρίας και μίας φλέβας που βρίσκεται σε απόσταση μεταξύ 0,5-2,0 διαμέτρων του οπτικού δίσκου (συνήθεστερα στο άνω τεταρτημόριο του βυθού). Στα επιλεγμένα τμήματα γίνεται καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης η συνεχής καταγραφή των διαμέτρων των αγγείων που λαμβάνονται αυτόματα σε ακολουθία ψηφιακών εικόνων^{35,36}.



Εικόνα 1. Γραφική αναπαράσταση πρωτοκόλλου εξέτασης DVA με χρήση φωτός “flicker”. Η κάμερα βυθού με σύστημα φωτεινής διέγερσης (“flicker”) καταγράφει την αντίδραση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Ο υπολογιστής επεξεργάζεται τις εικόνες και υπολογίζει τις μεταβολές στη διάμετρο των αρτηριών (κόκκινο) και φλεβών (μπλε) με την πάροδο του χρόνου, αξιολογώντας την αγγειακή απόκριση στο ερέθισμα φωτός. CCD: Συσκευή συζευγμένου φορτίου (Charge-coupled device), DVA: Σύστημα Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων (Dynamic Vessel Analyser). Η εικόνα μεταφοράστηκε στα ελληνικά και λήφθηκε μετά από άδεια από το περιοδικό *Frontiers in Aging Neuroscience* από την ανασκόπηση των Peterfi και συνεργατών³⁴.



Εικόνα 2. Παρουσιάζεται γραφικά η απεικόνιση των μεταβολών της διαμέτρου της αρτηρίας κατά την αξιολόγηση με DVA. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη γραμμή διαμέτρων τιμών των διαμέτρων του αγγείου. Το κάθε νούμερο (από το 1 έως το 6) αντιστοιχεί σε ένα βέλος ή σε μία παράμετρο που υπολογίζεται, όπως εξηγείται στη συνέχεια. DVA: Σύστημα Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων (Dynamic Vessel Analyser).

Η εξέταση περιλαμβάνει τις εξής 4 φάσεις καταγραφής:

1. Φάση ηρεμίας [Baseline 50 δευτερόλεπτα (s)]: Καταγραφή της αρχικής κατάστασης (των διαμέτρων) των αγγείων.

2. Φάση διέγερσης με φως ("flicker", 20 s): Καταγραφή της αγγειακής απόκρισης σε δέσμη φωτός σε πραγματικό χρόνο.

3. Φάση ανάκαμψης ("recovery", 80 s): Επιστροφή των αγγείων στο αρχικό (baseline) μέγεθος.

4. Επαναλήψεις: Οι φάσεις 2 και 3 επαναλαμβάνονται δύο φορές (συνολικά 200 s).

Οι τιμές που καταγράφονται στις διάφορες φάσεις απεικονίζονται στην Εικόνα 2.

Από την ανάλυση υπολογίζονται τρεις κύριοι δείκτες μικροαγγειακής λειτουργίας^{37,38}:

- FID_{art} : Μέγιστη διάταση αρτηρίας από τη διέγερση με φως (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό αύξησης της διαμέτρου της αρτηρίας σε σχέση με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας),
- FID_{ven} : Μέγιστη διάταση φλέβας από τη διέγερση με φως (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό αύξησης της διαμέτρου της φλέβας σε σχέση

με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας),

- FIC_{art} : Αρτηριακή σύσπαση στη φάση ανάκαμψης (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό της μείωσης της διαμέτρου της αρτηρίας μετά το "flicker" σε σχέση με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας).

Ακόμη μπορούν να υπολογιστούν οι παρακάτω δείκτες του χρόνου απόκρισης των αγγείων^{36,39,40}:

- tMD_{art} (time to reach maximum dilation of artery): Χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της αρτηρίας σε απόκριση στη φωτεινή διέγερση (νούμερο 3 στην Εικόνα 2).
- tMC_{art} (time to reach maximum constriction of artery): Χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης σύσπασης της αρτηρίας κατά τη φάση ανάκαμψης μετά τη διέγερση (νούμερο 6 στην Εικόνα 2).
- tMD_{ven} (time to reach maximum dilation of vein): Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της φλέβας κατά τη φωτοδιέγερση.
- tMC_{ven} (time to reach maximum constriction of vein): Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύσπασης της φλέβας κατά τη φάση ανάκαμψης.

Επιπλέον, δύο σημαντικές παράμετροι που υπολογίζονται με τη DVA είναι η AUC_{flick} (Area under the curve), δηλαδή το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της αγγειακής απόκρισης κατά τη διάρκεια της διέγερσης με “flicker” (νούμερο 2 στην Εικόνα 2, δηλαδή η σκιασμένη περιοχή), και η AUC_{cons} που αντιστοιχεί στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη κατά τη φάση της αγγειοσύσπασης (νούμερο 5 στην Εικόνα 2)³⁶. Οι δύο αυτές μεταβλητές μπορούν να υπολογιστούν τόσο για τις αρτηρίες, όσο και για τις φλέβες³⁶. Ακόμη, από τη DVA μπορούν να υπολογιστούν και άλλοι δείκτες της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, δύο από τους οποίους είναι η οφθαλμική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (rPWV, retinal pulse wave velocity)⁴¹ και η απάντηση στο “flicker” φωτός διορθωμένη ως προς τη βασική ροή (baseline-corrected flicker response, bFR)⁴². Η bFR έχει προς το παρόν υπολογιστεί μόνο για την απάντηση των αρτηριών στο φως⁴². Η bFR υπολογίζεται ως εξής: $bFR\% = FID_{art}\% - FIC_{art}\% - width_{BL}\%$. Όπου $width_{BL}\% = \text{εύρος της βασικής διακύμανσης στο baseline}$ ⁴².

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσκευή παρέχει επίσης τη δυνατότητα για στατική ανάλυση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με τη λήψη εικόνων, δίνοντας στον κλινικό ιατρό τη δυνατότητα να υπολογίσει το κεντρικό ισοδύναμο αρτηριδίων αμφιβληστροειδούς (central retinal arteriolar equivalent, CRAE), το κεντρικό ισοδύναμο φλεβιδίων αμφιβληστροειδούς (central retinal venular equivalent, CRVE) και τον λόγο αρτηριδίων προς φλεβίδια αμφιβληστροειδούς (arteriovenous ratio, AVR) από τις εικόνες που λαμβάνονται⁴³.

Στη μελέτη των Pache και συνεργατών αξιολογήθηκε για πρώτη φορά η αξιοπιστία των μετρήσεων της DVA σε υγιή άτομα και σε βέλτιστες συνθήκες μέτρησης⁴⁴. Οι διάμετροι των αμφιβληστροειδικών αρτηριών και φλεβών μετρήθηκαν επανειλημμένα χωρίς να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων⁴⁴. Επιπρόσθετα, βάσει σχετικά μικρής μελέτης που διενεργήθηκε σε 277 ενήλικα υγιή άτομα (μέσης ηλικίας: 49 ± 16 έτη), έχουν προταθεί και φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων που αξιολογούνται με τη DVA⁴³.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ DVA ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ, ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η αγγειακή απάντηση στο “flicker” φως, όπως αξιολογείται από τη DVA, φαίνεται να διαμεσολαβείται από το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO)³³.

Παλαιότερα είχε διαπιστωθεί σε πειράματα σε ζώα ότι το NO εμπλέκεται στη διαστολή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς μετά από διέγερσή τους με “flicker” φωτός^{45,46}. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την παρατήρηση ότι η αναστολή της συνθετάσης του NO (με N-νιτρο-μεθυλεστέρα της L-αργινίνης) προκαλούσε σημαντική μείωση τόσο της αγγειοδιαστολής όσο και της αιματικής ροής ως απάντηση στο ερέθισμα “flicker” φωτός^{45,46}. Σε υγιή άτομα, υποστηρίζεται ότι το NO είναι διαμεσολαβητής της αγγειακής απάντησης στο “flicker” φωτός, καθώς η αναστολή της συνθετάσης του NO οδηγεί σε μείωση της διαστολής των αμφιβληστροειδικών αγγείων μετά τη διέγερση με “flicker” φωτός^{47,48}.

Τα ευρήματα από τη DVA έχουν συσχετιστεί με άλλες παραμέτρους και βιοχημικούς δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της μικροκυκλοφορίας. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με ΑΥ, ΣΔ και υγιείς η FID_{art} συσχετίστηκε θετικά με την εξαρτώμενη από το ενδοθλήιο αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) ($r = 0,3$, $p = 0,044$)⁴⁹. Επιπρόσθετα, ο tMC_{art} έχει συσχετιστεί αρνητικά με το FMD ($r = -0,4546$, $p = 0,017$), στη μελέτη των Patel και συνεργατών σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη⁵⁰. Ακόμη, σε ασθενείς με ΣΔ έχει διαπιστωθεί ότι μετά από οξεία υπεργλυκαιμία προκαλείται ταυτόχρονη διαταραχή στο FMD και στις διαμέτρους των αγγείων αξιολογούμενες με τη DVA⁵¹. Επίσης, η FID_{art} έχει συσχετιστεί θετικά με τον δείκτη αντίδρασης περιφερικής ροής (RH-index, RHI), υπολογιζόμενο με το λογισμικό EndoPAT, μετά από διέγερση με “flicker” και άσκηση⁵². Όσον αφορά την εγκεφαλική μικροαγγειακή λειτουργία, καλύτερες τιμές FID_{art} έχουν συσχετιστεί θετικά με δείκτες αιμάτωσης της λευκής και φαιάς ουσίας, όπως εκτιμήθηκαν με την εφαρμογή της μεθόδου IVIM-MRI (Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging) που είναι μια ειδική τεχνική μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης (diffusion MRI) που μπορεί να μετρήσει παραμέτρους μικροκυκλοφορίας στους ιστούς του εγκεφάλου⁵³. Τέλος, η FID_{ven} σε υγιείς ενήλικες έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor, PAI-1)⁵⁴, που έχει προταθεί ως βιοχημικός δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης⁵⁵.

Δεδομένα υποστηρίζουν ωστόσο ότι η DVA δεν παρέχει πρόσβαση αποκλειστικά στη μικροκυκλοφορία, αλλά επιπλέον και στο νευρικό και νευροαγγειακό δίκτυο του οφθαλμού³³. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει βρεθεί ότι ελαττωμένη FID_{art} σε ασθενείς με

ΣΔ συσχετίζεται με νευρικές και νευραγγειακές αλλοιώσεις αξιολογούμενες με την ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφία⁵⁶. Ακόμη, τα ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με παραμέτρους που αξιολογούνται με το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα ολικού πεδίου (full-field electroretinogram, ERG), μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της λειτουργίας των ραβδίων και των κωνίων⁵⁷. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι (ΣΔΤΙ) και νορμογλυκαιμικά άτομα η FID_{ven} συσχετίστηκε θετικά με το πάχος του στρώματος των γαγγλιακών κυττάρων (ganglion cell layer, GCL) (αυξημένο πάχος αντικατοπτρίζει υγιή νευρικά κύτταρα) αξιολογούμενο με OCT⁵⁸. Από τη μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε ότι οι νευρωνικές και μικροαγγειακές βλάβες φαίνεται να συνυπάρχουν και να αλληλοεπηρεάζονται, με τη DVA να επιτρέπει την παροχή πληροφοριών όχι μόνο για τη μικροαγγειακή λειτουργία, αλλά εν μέρει και για το νευρικό και νευραγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς⁵⁸.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΤΗΝ ΑΥ

Η μέθοδος DVA έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΑΥ για την ανάδειξη των βλαβών της μικροκυκλοφορίας, οφειλόμενων στην ΑΥ. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι αντίστοιχες μελέτες.

Μία από τις πρώτες μελέτες που διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΑΥ ήταν αυτή των Nagel και συνεργατών, όπου διαπιστώθηκε η σημαντικά μειωμένη αντίδραση υπερτασικών ασθενών στο “flicker” φωτός σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς εθελοντές [$bFR = 2,2 \pm 2,5\%$ (SD), έναντι $bFR = 6,4 \pm 2,7\%$]⁴². Στη μελέτη των Shokr και συνεργατών, διερευνήθηκαν οι διαφορές στη λειτουργία των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς μεταξύ υγιών ατόμων και νεοδιαγνωσμένων ατόμων με ΑΥ, που δεν εμφάνιζαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα ή μεταβολικό νόσημα. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΑΥ σταδίου 1 εμφάνισαν υψηλότερες τιμές tMC_{art} ($p = 0,0003$) και χαμηλότερες τιμές FID_{art} ($p = 0,0007$), συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁴⁰. Σε μελέτη 37 ασθενών με ΑΥ και 41 νορμοτασικών, διαπιστώθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με ΑΥ εμφανίζουν μειωμένες FID_{art} και FID_{ven} συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁶⁰. Στους παραπάνω ασθενείς με ΑΥ, η FID_{art} συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της c-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του παράγοντα νέκρωσης όγκων- α ⁶⁰. Ακόμη, σε μελέτη που κατέταξε τους ασθενείς σε έξι ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ τους (βλέπε Πίνακα 1: μελέτη

Shokr και συν., 2021), οι ασθενείς με τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ≥ 140 ή/και 90 mmHg (ΑΥ σταδίου Ι κατά ESC/ESH) παρουσίασαν ελαττωμένες τιμές FID_{art} και FIC_{art} συγκριτικά με εκείνους με τιμές συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ): 130 έως 139 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ): $80-89$ mmHg³⁹. Επίσης, σε άλλη μελέτη, το rPWV αξιολογούμενο με DVA, βρέθηκε αυξημένο σε νέους ασθενείς με ΑΥ συγκριτικά ακόμα και με ηλικιωμένα υγιή άτομα⁴¹. Τέλος στη μελέτη AFRICA-PREDICT, που συμπεριλήφθηκαν 147 ασθενείς με ΣΥ (διάμεσης ηλικίας: $24,3 \pm 3,0$) και 742 νορμοτασικοί (διάμεσης ηλικίας: $24,4 \pm 3,1$), δεν βρέθηκε διαφορά στις FID_{art} , FID_{ven} , FIC_{art} μεταξύ των ομάδων⁵⁹. Πιθανώς, η μη εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις παραμέτρους της DVA μεταξύ των δύο ομάδων να οφείλεται στη μικρή ηλικία των συμμετεχόντων⁵⁹.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΑΥ ΚΥΗΣΗΣ

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε νορμοτασικές εγκύους με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), εγκύους με ΑΥ με ή χωρίς αυξημένο ΔΜΣ και νορμοτασικές γυναίκες, διαπιστώθηκαν μειωμένες FID_{art} και FID_{ven} στις εγκύους με ΑΥ συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες της μελέτης⁶¹. Ακόμη, σε εγκύους με προεκλαμψία, έχουν παρατηρηθεί ελαττωμένες τιμές FIC_{art} συγκριτικά με γυναίκες με φυσιολογική κύηση και νορμοτασικές μη εγκύους⁶². Οι ελαττωμένες τιμές FIC_{art} φαίνεται ότι διατηρούνται και την περίοδο μετά τον τοκετό (για διάστημα μεγαλύτερο των δέκα εβδομάδων)⁶².

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Στη μελέτη των Twerenbold και συνεργατών, 38 ασθενείς με ΑΥ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: ομάδα προπόνησης υψηλής έντασης διαλειμματικού τύπου (ΗΠΤ) και ομάδα ελέγχου με συνήθεις οδηγίες φυσικής δραστηριότητας. Στην ομάδα ΗΠΤ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της FID_{art} (πριν: $2,40 \pm 0,98\%$, μετά: $3,19 \pm 1,31\%$, $p < 0,001$), ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν υπήρξαν αλλαγές⁶³. Σε ένα οφθαλμολογικό κέντρο σύγκριναν τις παραμέτρους της DVA σε μία μικρή ομάδα από 11 υπερτασικούς με διαστολική υπέρταση, πριν και μετά από 18 μήνες αντιυπερτασικής αγωγής. Η λήψη της αγωγής αναφέρεται να μην βελτίωσε τις DVA παραμέτρους, ωστόσο τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση μελετών Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis) σε ασθενείς με ΑΥ.

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Αποτελέσματα DVA
Shokr & συν., 2021 ³⁹	XΣ	358 άτομα 6 ομάδες (3 & 3) φυσιολογική-υψηλή φυσιολογική-ΑΥ σταδίου I σύμφωνα με τις οδηγίες ESC/ESH 2018 ή ACC/AHA 2017	FID_{art} : ↓, FIC_{art} : ↓ σε ΑΥ βαθμού 1 κατά ESC/ESH συγκριτικά με ACC/AHA/TMD tMC_{art} , tMD_{ven} , tMC_{ven} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Peregud-Pogorzelska & συν., 2020 ¹²	Αναδρομική	36 ΑΥ (Διαγνωσμένοι υπό αγωγή) vs. 28 NT	FID_{art} : ↓ σε ΑΥ vs. NT, FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Ramoshaba & συν., 2020 ⁵⁹	XΣ	742 NT vs. 147 ΣΥ, ηλικία 20-30 ετών	FID_{art} , FIC_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Shokr & συν., 2020 ⁴⁰	XΣ	201 άτομα χωρίς αντιυπερτασική αγωγή/4 ομάδες (ιδανική φυσιολογική-φυσιολογική-υψηλή φυσιολογική-ΑΥ σταδίου I) με ESC/ESH2018	FID_{art} : ↓, tMD_{art} : ↑, tMC_{art} : ↑ ΑΥ σταδίου I vs. των άλλων δύο ομάδων FID_{ven} , FIC_{art} , TMD_{ven} , tMC_{ven} : ΜΣΣΔ
Machalińska & συν., 2018 ⁶⁰	XΣ	37 ΑΥ (μ. διάρκεια νόσου: $9,9 \pm 5,7$ έτη) vs. 41 NT	FID_{art} : ↓, FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ vs. NT
Pemp & συν., 2009 ⁴⁹	XΣ	20 NT vs. 40 ΑΥ ± δυσλιπιδαιμία vs. 20 ΣΔΤΙ	FID_{art} : ↓, FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ/ΣΔ vs. NT
Μελέτες που χρησιμοποιήσαν τη DVA σε ασθενείς με ΑΥ και αξιολόγησαν τη bFR και το rPWV			
Nagel & συν., 2004 ⁴²	XΣ	15 ΑΥ (χωρίς αγωγή) vs. 30 NT	bFR: ↓, FIDart: ↓ σε ΑΥ vs. NT, FIC_{art} : ΜΜΣΔ
Kotliar & συν., 2012 ⁴¹	XΣ	12 ΑΥ-μ. 33 ετών vs. 12 NT-μ. 63 ετών (πραγματικές μετρήσεις) vs. 12 NT-μ. 25,5 ετών & 12 NT-μ. 68,5 ετών (μετρήσεις βάσει AI)	↑rPWV ΑΥ vs. NT (επιβεβαιωμένες μετρήσεις) ηλικομενών & όλων των νεαρών NT
Μελέτες για την εφαρμογή της DVA σε ΑΥ κύησης			
Sharifzad & συν., 2021 ⁶¹	Προοπτική	25 έγκυες με ΑΥ ± ↑ ΔΜΣ, 29 NT έγκυες με κφ ΔΜΣ, 33 μη έγκυες NT	FID_{art} , FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ vs. των άλλων δύο ομάδων
Brückmann & συν., 2015 ⁶²	Προοπτική	34 προελαμψία, 45 κφ κύηση, 22 μη έγκυες	FID_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ/ FIC_{art} : ↓ σε προελαμψία vs. των άλλων ομάδων
Παρεμβατικές μελέτες εφαρμογής της DVA σε ασθενείς με ΑΥ			
Twerenbold & συν., 2023 ⁶³	Τυχαιοποιημένη-παρεμβάσης 8 εβδομάδων	38 ΑΥ (υπό αγωγή), 19 HHT (3 X/εβδομάδα) vs. 19 συνήθεις οδηγίες σοματικής άσκησης	FID_{art} : ↑ μετά την παρέμβαση μόνο στην ομάδα του HHT, FID_{ven} , FIC_{art} : ΜΣΣΔ
Nagel & συν., 2006 ⁶⁴	Προοπτική	9 ΑΥ (νεοδιαγνωσμένοι) vs. 11 NT, Εκτίμηση προ (0) και 18 μήνες (18) υπό αντιυπερτασική αγωγή	FID_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ στους 0 και 18 μήνες* Στην ομάδα ΑΥ αρτηριακή συστολή ΜΑΠ (↓) με FID_{art} (↑)

†: Αυξημένο, ↓: Ελαττωμένο, AI: Ατομικό Ιστορικό, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, Κφ: κατά φύση, ΜΣΣΔ: Μη Στατιστικά Σημαντική Διαφορά, μ.: μέσος (medium), NT: Νορμοτασικοί, ΣΔΤΙ: Σαχαρώδης Διαβήτης Τύπου I, ΣΥ: Συνεχώς Αλκοολική Υπέρταση, ΧΣ: Χρόνιας Σπληνίτις, ACC: Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, ΑHA: Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, bFR: Απόκριση στο "flicker" φωτός διορθωμένη ως προς τη βασική φωθ, ESC: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, ESH: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, FIC_{art}: Αρτηριακή σύσταση στη φάση ανάκαμψης, FID_{art} : Μέγιστη διάταση αρτηρίας από τη διέγερση, FID_{ven} : Μέγιστη διάταση φλέβας από τη διέγερση, FMD: Εξαρθρώμενη από τη φωθ διάστολη, HHT: Διαλεμιακή προπόνηση υψηλής έντασης, rPWV: Ταχύτητα σφαιρικού κύματος στον οφθαλμό, tMD_{art} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της αρτηρίας, tMC_{art} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύστασης της αρτηρίας, tMD_{ven} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της φλέβας, tMC_{ven} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύστασης της φλέβας, Vs.: versus (έναντι), * Η ΑΠ δεν μειώθηκε καθόλου στην ομάδα με ΑΥ παρά την αντιυπερτασική αγωγή, ** Μεγιστοί ερευνήτες αμφισβητούν την αξία του παραπάνω δείκτη

με επιφύλαξη, καθώς οι ασθενείς με ΑΥ όχι μόνο δεν μείωσαν τη ΔΑΠ, αλλά στον επανέλεγχο είχαν υψηλότερα επίπεδα. Η μόνη σημαντική συσχέτιση στην παραπάνω ομάδα ήταν ότι η πτώση της μέσης ΑΠ συνοδεύτηκε από βελτίωση (αύξηση) της FID_{art} ⁶⁴.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

– Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και προ-διαβήτη

Είναι καλά τεκμηριωμένο, τόσο σε ασθενείς με ΣΔΤΙ όσο και ΣΔ τύπου ΙΙ (ΣΔΤΙΙ), ότι η μικροαγγειακή λειτουργία του αμφιβληστροειδούς αξιολογούμενη με τη DVA είναι επηρεασμένη συγκριτικά με τα νορμογλυκαιμικά άτομα, με τα άτομα με ΣΔ να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές FID_{art} και FID_{ven} ^{49,65-68}. Σε ασθενείς με ΣΔ οι ελαττωμένες μικροαγγειακές αποκρίσεις στη DVA έχουν συσχετιστεί με την παρουσία και σοβαρότητα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ)^{65,66}. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι η μειωμένη FID_{art} που παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΑ παρουσιάζει βελτίωση μετά από ισομετρική άσκηση⁶⁹. Η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων και συμπληρωμάτων φαίνεται ότι στις περισσότερες μελέτες δεν έχει επίδραση στην αγγειακή απόκριση του αμφιβληστροειδούς αξιολογούμενη με τη DVA σε άτομα με ΣΔ⁷⁰⁻⁷³. Επιπλέον, οι FID_{art} ⁷⁴ και FID_{ven} ⁷⁵ διαπιστώνονται μειωμένες και σε ασθενείς με προδιαβήτη.

– Σε ασθενείς με παχυσαρκία

Σύμφωνα με δεδομένα από μετα-ανάλυση δώδεκα μελετών, φαίνεται ότι ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με την παρουσία αλλοιώσεων στα μικρά αγγεία του αμφιβληστροειδούς, εκτιμωμένων με τη μέτρηση των CRAE και CRVE⁷⁶. Η χρήση της DVA έχει επεκταθεί σε άτομα με παχυσαρκία, παρ' όλο που ο αριθμός των μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο αυτή σε πληθυσμούς με παχυσαρκία παραμένει περιορισμένος. Στη μελέτη των Kotliar και συνεργατών που συμπεριέλαβε 46 άτομα με παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) έναντι 46 υγιών μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία οι FID_{art} και FID_{ven} ήταν μειωμένες συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων⁷⁷. Ακόμη, ελαττωμένες τιμές των FID_{art} και bFR σε άτομα με παχυσαρκία έχουν βρεθεί και στη μελέτη των Patel και συνεργατών⁷⁸. Τέλος, αντίστοιχα επηρεασμένη έχει διαπιστωθεί η FID_{art} και σε παιδιά με παχυσαρκία, στον ίδιο μάλλον βαθμό με παιδιά που έπασχαν από ΣΔΤΙ⁷⁹.

– Σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση και δυσλιπιδαιμία

Οι Nagele και συνεργάτες αξιολόγησαν τη μικροαγγειακή λειτουργία με DVA σε μελέτη 67 ασθενών με υπερχοληστερολαιμία, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, και σε 78 υγιείς μάρτυρες. Η FID_{art} ήταν ελαττωμένη στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία³⁸. Παράλληλα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της FID_{art} ($\beta = -0,25$, $p = 0,007$)³⁸. Ακόμη, η DVA έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας μετά τη θεραπεία με στατίνες⁸⁰, με αναστολείς PCSK9, με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών, μετά την οποία καταδεικνύεται βελτίωση των FID_{art} ^{81,82} και FID_{ven} ⁸¹⁻⁸³, η οποία όμως δεν διατηρείται μακροπρόθεσμα⁸¹.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ DVA ΜΕ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΥΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με βλάβες σε όργανα-στόχους, καθώς και με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη των Peregud-Pogorzelska και συνεργατών, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε θετικά με τη FID_{art} ($r = 0,310$, $p = 0,007$), ενώ η διάμετρος της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής συσχετίστηκε αρνητικά με τη FID_{art} ($r = 0,260$, $p = 0,02$) και τη FID_{ven} ($r = -0,270$, $p = 0,02$) σε ασθενείς με ΑΥ¹². Σε μελέτη της ομάδας του Heitmar οι τιμές της FID_{art} σε άτομα με ΣΔ συσχετίστηκαν θετικά με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR)⁸⁴. Δεδομένα από τη μελέτη Maastricht καταδεικνύουν ότι η ελαττωμένη FID_{art} σχετίζεται με ελαττωμένη καρωτιδική διατασιμότητα [αξιολογούμενη με τον δείκτη DC (διατασιμότητα της καρωτίδας, carotid distensibility)], σε ασθενείς με ΣΔΤΙΙ⁸⁵. Ακόμη, ευρήματα από την ίδια μελέτη δείχνουν ότι η ελαττωμένη FID_{art} σχετίζεται με την παρουσία μικροαλβουμινουρίας, σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης (γενικός πληθυσμός), με τη συσχέτιση να είναι ισχυρότερη όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο σε ασθενείς με ΣΔΤΙΙ⁸⁶.

Η DVA ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η DVA έχει παράλληλα χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό εργαλείο στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε

ασθενείς με ΣΝ και συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ελαττωμένες τιμές FID_{art} σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια καθώς και αυξημένη πιθανότητα θανάτου, σύμφωνα με προοπτική μελέτη 242 ασθενών με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 8,6 (6,0-9,1) έτη⁸⁷. Ακόμη, σε προοπτική μελέτη με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 9,3 (8,1-10,0) έτη, σε 253 άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 90$ mL/λεπτό/1,73 m²), διαπιστώθηκε ότι οι ελαττωμένες FID_{art} σχετίζονται με σταδιακή επίπωση του $eGFR$ ⁸⁸. Σε προοπτική μελέτη των Lim και συνεργατών, με διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους, σε 276 ασθενείς με ΣΔ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ που είχαν μικρότερες τιμές FID_{art} και FID_{vein} παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της ΔΑ⁸⁹. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η DVA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί πιθανώς στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως μεγαλύτερες και περισσότερες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της πρόγνωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μικροκυκλοφορία του οφθαλμού, αξιολογούμενη με τις κλασικές μεθόδους στατικής ανάλυσης του βυθού, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι είναι επηρεασμένη σε πολλές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της ΑΥ, του ΣΔ, της δυσλιπιδαιμίας και της παχυσαρκίας. Ωστόσο νεότερες μέθοδοι μελέτης της οφθαλμικής μικροκυκλοφορίας έχουν αναπτυχθεί πλέον με με ξεχωριστό ρόλο, μεταξύ αυτών, να διαδραματίζει η DVA. Η DVA είναι μια καινοτόμος, μη επεμβατική τεχνική ανάλυσης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας σε πραγματικό χρόνο, που έχει εφαρμοστεί προς το παρόν σε μικρό αριθμό μελετών, με ενθαρρυντικά ωστόσο αποτελέσματα. Τα ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με παραμέτρους της μακρο- και μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ. Ωστόσο, μελέτες που αξιολογούν ενδελεχώς τη μικροκυκλοφορία με τη χρήση διαφορετικών τεχνικών ταυτόχρονα σε πολλαπλά αγγειακά «παράθυρα» μαζί με τη DVA δεν έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με ΑΥ. Ακόμη, τα έως τώρα δεδομένα από τις λίγες διαθέσιμες προοπτικές μελέτες δεί-

χνουν ότι οι μειωμένες τιμές της FID_{art} σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Απαιτούνται, ωστόσο, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσο η DVA μπορεί να αποτελέσει ένα αξιόπιστο και κλινικά χρήσιμο εργαλείο για την επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόβλεψη μείζονων συμβαμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών, ή ακόμη και σε υγιείς. Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην οφθαλμική μικροκυκλοφορία επίσης δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, χωρίς επομένως να είναι δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το εάν μπορεί να τη βελτιώσει όπως θα αναμενόταν. Αντίθετα, όσον αφορά την επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην αμφιβληστροειδική μικροκυκλοφορία, φαίνεται ότι παρατηρείται βελτίωση κάποιων παραμέτρων που αξιολογούνται με τη DVA, αντανakλώντας τη δυναμική, την προοπτική και την ευαισθησία της υποσχόμενης αυτής μεθόδου.

SUMMARY

S. Ouzouni, N. Evangelidis, E. Ztriva, V. Gkolias, M. Andronoglou, C. Savopoulos, A. Triantafyllou

Dynamic Vessel Analysis (DVA): A novel method for the assessment of endothelium-dependent microvascular dysfunction of the retina and its role in patients with arterial hypertension and other cardiovascular risk factors

Arterial Hypertension 2025; 34: 220-231.

There is evidence of structural and functional alterations in the microcirculation of patients with cardiovascular disease, which have been associated with target organ damage and increased cardiovascular risk and mortality. It is well documented that retinal microcirculation –as assessed by classical methods of static analysis of retinal vessels– is impaired in many conditions, including hypertension, diabetes mellitus (DM), and dyslipidemia. Over the past few years, novel methods for the assessment of retinal microcirculation have been developed, with Dynamic Vessel Analysis (DVA) emerging as a leading technique. DVA is a non-invasive, innovative technique for the analysis of retinal microvascular function in real time. It is based on a fundus camera that digitally records and calculates the diameters of the vessels after a light stimulus (“flicker”), as it provides access to the retinal endothelial microvascular function. The application of the method in patients with hypertension has demonstrated impaired functional vascular responses in this population. However, the studies that have been developed in this

population are limited and have few participants. Furthermore, DVA has been applied to patients with DM, obesity, and dyslipidemia, where reduced microvascular responses are also observed compared to healthy individuals. The few studies conducted to date also show a correlation with several markers of endothelial and microvascular dysfunction. Notably, DVA has also emerged as a prognostic tool for the occurrence of cardiovascular events in people with cardiovascular disease, but only in small sample prospective studies. DVA is, therefore, a promising method for the evaluation of retinal microvascular function, and it appears that it could potentially ameliorate cardiovascular risk stratification in patients with cardiovascular disease. The aim of this review is to summarize the role of DVA in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors.

Key-words: hypertension, dynamic vessel analysis, retinal microcirculation, cardiovascular disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25): 2982-3021.
2. Bays HE, Taub PR, Epstein E, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol* 2021; 5: 100149.
3. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014(3): 291-308.
4. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(11): 85.
5. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev* 2021; 42(1): 29-55.
6. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 345-79.
7. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens* 2017; 35(5): 914-21.
8. Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, et al. Prognostic Significance of Small-Artery Structure in Hypertension. *Circulation* 2003; 108(18): 2230-5.
9. Struijker-Boudier HAJ, Rosei AE, Bruneval P, et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2007; 28(23): 2834-40.
10. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735-40.
11. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(4 Pt 1): 430-8.
12. Peregud-Pogorzelska M, Zielska M, Kawa MP, et al. Association between Light-Induced Dynamic Dilation of Retinal Vessels and Echocardiographic Parameters of the Left Ventricular Function in Hypertensive Patients. *Medicina (B Aires)* 2020; 56(12): 704.
13. Liu CS, Pi-Sunyer FX, Li CI, et al. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects—A population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 315-21.
14. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Non-invasive Assessment of Myocardial Perfusion in Different Blood Pressure Phenotypes and Its Association With Arterial Stiffness Indices. *Am J Hypertens* 2019; 32(6): 557-63.
15. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension* 2022; 79(3): 479-90.
16. Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavrilaki E, et al. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Am J Hypertens* 2014; 27(12): 1472-8.
17. Lin C jin, Huang Q xia, Lin F, Zhu P li. Association of microalbuminuria and retinal vessel in population with essential hypertension in Fujian coastal area. *J Hypertens* 2018; 36: e198.
18. Triantafyllou GA, Triantafyllou A, Zafeiridis AS, et al. Association of Cerebral Oxygenation During Exercise With Target Organ Damage in Middle-Aged Hypertensive and Normotensive Individuals. *Am J Hypertens* 2022; 35(7): 664-71.
19. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(8): 542-9.
20. Hong Z, Jiang Y, Liu P, Zhang L. Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(11): 2311-9.
21. Lee SJV, Goh YQ, Rojas-Carabali W, et al. Association between retinal vessels caliber and systemic health: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol* 2025; 70(2): 184-99.
22. Yuan Y, Dong M, Wen S, et al. Retinal microcirculation: A window into systemic circulation and metabolic disease. *Exp Eye Res* 2024; 242: 109885.
23. Triantafyllou A, Anyfanti P, Koletsos N, et al. Clinical Significance of Altered Vascular Morphology and Function in Normotension. *Curr Hypertens Rep* 2023; 25(10): 287-97.
24. Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res* 2022; 91: 101095.
25. Szulc U, Dąbrowska E, Pieczyński J, et al. How to measure retinal microperfusion in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2021; 30(1): 4-19.
26. García-Sierra R, López-Lifante VM, Isusquiza García E, et al. Automated Systems for Calculating Arteriovenous Ratio in Retinographies: A Scoping Review. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(11).
27. Manikis GC, Sakalis V, Zabulis X, et al. An image analysis framework for the early assessment of hypertensive

- retinopathy signs. In: *2011 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. IEEE, 2011. pp. 1-6.
28. Triantafyllou A, Doulas M, Anyfanti P, Get al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26(3): 318-25.
 29. Bursali Ö, Altıntaş Ö, Ağır A, et al. Optical coherence tomography measurements in patients with systemic hypertension. *Scott Med J* 2021; 66(3): 115-21.
 30. Rizzoni D, Mengozzi A, Masi S, et al. New Noninvasive Methods to Evaluate Microvascular Structure and Function. *Hypertension* 2022; 79(5): 874-86.
 31. Tan W, Yao X, Le TT, et al. The Application of Optical Coherence Tomography Angiography in Systemic Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 778330.
 32. Bakker E, Dikland FA, van Bakel R, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: a systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(2): 369-87.
 33. Lim M, Sasongko MB, Ikram MK, et al. Systemic associations of dynamic retinal vessel analysis: a review of current literature. *Microcirculation* 2013; 20(3): 257-68.
 34. Peterfi A, Pinaffi-Langley ACDC, Szarvas Z, et al. Dynamic retinal vessel analysis: flickering a light into the brain. *Front Aging Neurosci* 2025; 16: 1517368. doi: 10.3389/fnagi.2024.1517368.
 35. Peterfi A, Pinaffi-Langley AC da C, Szarvas Z, et al. Dynamic retinal vessel analysis: flickering a light into the brain. *Front Aging Neurosci* 2025; 16.
 36. Smith W, Kotliar KE, Lammertyn L, et al. Retinal vessel caliber and caliber responses in true normotensive black and white adults: The African-PREDICT study. *Microvasc Res* 2020; 128: 103937.
 37. Nägele MP, Raemy Y, Kreysing L, et al. Improvement of retinal microvascular function after initiation of lipid-lowering therapy with PCSK9 inhibitors - An observational study. *J Clin Lipidol* 2025; 19(4): 982-9.
 38. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, et al. Retinal microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12(6): 1523-1531.e2.
 39. Shokr H, Gherghel D. European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension versus the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on the cut-off values for early hypertension: a microvascular perspective. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3473.
 40. Shokr H, Dias IHK, Gherghel D. Microvascular function and oxidative stress in adult individuals with early onset of cardiovascular disease. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4881.
 41. Kotliar KE, Lanzl IM, Hanssen H, et al. Does Increased Blood Pressure Rather Than Aging Influence Retinal Pulse Wave Velocity? *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(4): 2119.
 42. Nagel E. Age, Blood Pressure, and Vessel Diameter as Factors Influencing the Arterial Retinal Flicker Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5): 1486-92.
 43. Streese L, Lona G, Wagner J, et al. Normative data and standard operating procedures for static and dynamic retinal vessel analysis as biomarker for cardiovascular risk. *Sci Rep* 2021; 11(1): 14136.
 44. Pache M, Nagel E, Flammer J. Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem Retinal Vessel Analyzer unter Optimalbedingungen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2002; 219(7): 523-7.
 45. Buerk DG, Riva CE, Cranstoun SD. Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res* 1996; 52(1): 13-26.
 46. Kondo M, Wang L, Bill A. The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3): 232-5.
 47. Dorner GT, Garhofer G, Kiss B, et al. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(2): H631-6.
 48. Petersen L, Bek T. Diameter Changes of Retinal Arterioles During Acute Hypoxia *In Vivo* are Modified by the Inhibition of Nitric Oxide and Prostaglandin Synthesis. *Curr Eye Res* 2015; 40(7): 737-43.
 49. Pemp B, Weigert G, Karl K, et al. Correlation of flicker-induced and flow-mediated vasodilatation in patients with endothelial dysfunction and healthy volunteers. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1536-41.
 50. Patel SR, Bellary S, Qin L, et al. Abnormal Retinal Vascular Reactivity in Individuals with Impaired Glucose Tolerance: A Preliminary Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(9): 5102.
 51. Chittari MV, McTernan P, Bawazeer N, et al. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(4): 450-4.
 52. Baier JM, Funck KL, Petersen L, et al. Retinal vessel reactivity is not attenuated in patients with type 2 diabetes compared with matched controls and is associated with peripheral endothelial function in controls. *J Diabetes Complications* 2019; 33(9): 641-7.
 53. van Dinther M, Voorter PHM, Schram MT, et al. Retinal microvascular function is associated with the cerebral microcirculation as determined by intravoxel incoherent motion MRI. *J Neurol Sci* 2022; 440: 120359.
 54. Jacobs A, Pieters M, Smith W, Schutte AE. Retinal vasodilatory responses are inversely associated with plasminogen activator inhibitor-1: The African-PREDICT study. *Microvasc Res* 2021 Sep; 137: 104180.
 55. Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. A Serpin With a Finger in Many PAIs: PAI-1's Central Function in Thromboinflammation and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8.
 56. Lecleire-Collet A, Audo I, Aout M, et al. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 2861-7.
 57. Luu CD, Szental JA, Lee SY, et al. Correlation between retinal oscillatory potentials and retinal vascular caliber in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(1): 482-6.
 58. Pemp B, Palkovits S, Sacu S, et al. Associations of retinal neurovascular dysfunction with inner retinal layer thickness in non-proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(12): 3761-71.

59. Ramoshaba NE, Huisman HW, Lammertyn L, et al. Retinal microvasculature and masked hypertension in young adults: the African-PREDICT study. *Hypertension Research* 2020; 43(11): 1231-8.
60. Machalińska A, Pius-Sadowska E, Babiak K, et al. Correlation between Flicker-Induced Retinal Vessel Vasodilatation and Plasma Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients. *Curr Eye Res* 2018; 43(1): 128-34.
61. Sharifzad M, Schmidl D, Werkmeister RM, et al. Retinal vessel diameters, flicker-induced retinal vasodilation and retinal oxygen saturation in high- and low-risk pregnancy. *Acta Ophthalmol* 2021; 99(6): 628-36.
62. Brückmann A, Seeliger C, Lehmann T, et al. Altered Retinal Flicker Response Indicates Microvascular Dysfunction in Women With Preeclampsia. *Hypertension* 2015; 66(4): 900-5.
63. Twerenbold S, Hauser C, Gander J, et al. Short-term high-intensity interval training improves micro- but not macrovascular function in hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports* 2023; 33(7): 1231-41.
64. Nagel E, Vilser W, Fink A, et al. Blood Pressure Effects on Retinal Vessel Diameter and Flicker Response: A 1.5-Year Follow-Up. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(4): 560-5.
65. Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, et al. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3048-52.
66. Nguyen TT, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2075-80.
67. Sacconi R, Casaluci M, Borrelli E, et al. Multimodal Imaging Assessment of Vascular and Neurodegenerative Retinal Alterations in Type 1 Diabetic Patients without Fundoscopic Signs of Diabetic Retinopathy. *J Clin Med* 2019; 8(9).
68. Heitmar R, Lip GYH, Ryder RE, Blann AD. Retinal vessel diameters and reactivity in diabetes mellitus and/or cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 56.
69. Bek T, Hajari J, Jeppesen P. Interaction between flicker-induced vasodilatation and pressure autoregulation in early retinopathy of type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(5): 763-9.
70. Schmidl D, Howorka K, Szegedi S, et al. A pilot study to assess the effect of a three-month vitamin supplementation containing L-methylfolate on systemic homocysteine plasma concentrations and retinal blood flow in patients with diabetes. *Mol Vis* 2020; 26: 326-33.
71. Mehlsen J, Jeppesen P, Erlandsen M, et al. Lack of effect of short-term treatment with amlodipine and lisinopril on retinal autoregulation in normotensive patients with type 1 diabetes and mild diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(8): 764-8.
72. Tilma KK, Bek T. Dilatation of Retinal Arterioles Induced by Topical Dorzolamide for One Week Is Impaired in Patients with Type 1 Diabetes and Mild Retinopathy. *Ophthalmologica* 2020; 243(3): 236-42.
73. Polska E, Kolodjaschna J, Berisha F, et al. C-peptide does not affect ocular blood flow in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2034-8.
74. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation* 2016; 134(18): 1339-52.
75. Lott MEJ, Slocumb JE, Shivkumar V, et al. Impaired retinal vasodilator responses in prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(6): e462-9.
76. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, et al. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(2): e52708.
77. Kotliar KE, Lanzl IM, Schmidt-Trucksäss A, et al. Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach. *Microvasc Res* 2011; 81(1): 123-8.
78. Patel SR, Bellary S, Karimzad S, Gherghel D. Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep* 2016; 6: 32282.
79. Schiel R, Vilser W, Kovar F, et al. Retinal vessel response to flicker light in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and overweight or obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(3): 358-64.
80. Terai N, Spoerl E, Fischer S, et al. Statins affect ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6): e500-4.
81. Reimann M, Julius U, Bornstein SR, et al. Regular lipoprotein apheresis maintains residual cardiovascular and microvascular function in patients with advanced atherosclerotic disease. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1): 135-41.
82. Terai N, Julius U, Hausteine M, et al. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3): 401-4.
83. Reimann M, Prieur S, Lippold B, et al. Retinal vessel analysis in hypercholesterolemic patients before and after LDL apheresis. *Atheroscler Suppl* 2009; 10(5): 39-43.
84. Heitmar R, Varma C, De P, et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(11): 2257-65.
85. van der Heide FCT, Zhou TL, Henry RMA, et al. Carotid stiffness is associated with retinal microvascular dysfunction-The Maastricht study. *Microcirculation* 2021; 28(6): e12702.
86. Martens RJH, Houben AJHM, Kooman JP, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. *J Hypertens* 2018; 36(5): 1178-87.
87. Theuerle JD, Al-Fiadh AH, Amirul Islam FM, et al. Impaired retinal microvascular function predicts long-term adverse events in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2021; 117(8): 1949-57.
88. Theuerle JD, Al-Fiadh AH, Wong E, et al. Retinal microvascular function predicts chronic kidney disease in patients with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2022; 341: 63-70.
89. Lim LS, Ling LH, Ong PG, et al. Dynamic responses in retinal vessel caliber with flicker light stimulation and risk of diabetic retinopathy and its progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017; 58(5): 2449.