

Αλλοιώσεις μικρών και μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα*

Π. Ανυφαντή
Α. Τριανταφύλλου
Ν. Κολέτσος
Π. Πούλιος
Σ. Δούμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κοινό γνώρισμα των ρευματικών παθήσεων ως προς την παθογένειά τους αποτελεί η χρόνια φλεγμονή, ενώ ως προς την εξέλιξή τους η αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των αλλοιώσεων των μεγάλων (αορτή, καρωτίδες) και των μικρών αγγείων (τριχοειδή δέρματος, μικρά αγγεία του αμφιβληστροειδούς) σε ρευματολογικούς ασθενείς. Τόσο η αρτηρική σκληρία όσο και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων εμφανίζονται αυξημένα σε μεγάλο αριθμό μελετών σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για υποστρόφη αυτών των δεικτών με κατάλληλη θεραπεία. Η μελέτη των μικρών αγγείων σε ρευματολογικούς ασθενείς αφορά παραδοσιακά στη μελέτη των τριχοειδών του δέρματος. Ωστόσο, με εξαίρεση τη συστηματική σκλήρυνση και τα σκληροδερματικά σύνδρομα, τα τριχοειδοσκοπικά ευρήματα που παρατηρούνται στις λοιπές ρευματικές παθήσεις είναι κατά βάση μη ειδικά. Η αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς αποτελεί μία επίσης συχνή εκδήλωση, ενώ άλλες εκδηλώσεις από τα αγγεία του βυθού περιλαμβάνουν τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα, την απόφραξη κεντρικής αρτηρίας ή κλάδου αυτής και τη θρόμβωση-απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αλλοιώσεων των τριχοειδών του δέρματος και των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς, που χρησιμοποιείται εκτενώς τα τελευταία χρόνια στην αρτηριακή υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις ως υποκλινικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, αποτελεί ένα αναδυόμενο πεδίο έρευνας στα ρευματικά νοσήματα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ρευματικά νοσήματα συγκαταλέγονται στις συχνότερες χρόνιες παθήσεις του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα, με συχνότητα που αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία. Ενδεικτικά, μόνο στις Η.Π.Α. πάσχει από κάποια μορφή ρευματικής πάθησης περίπου ένας στους πέντε ενήλικες με βάση προηγηθείσα ιατρική διάγνωση¹, ενώ τουλάχιστον ένας στους δύο ηλικιωμένους πάσχει από ρευματική νόσο². Μάλιστα, υπολογίζεται αύξηση της συχνότητας αυτής κατά 40% τα επόμενα 25 χρόνια, δεδομένης της σταθερής επιμήκυνσης του προσδόκιμου ζωής³. Οι ρευματικές νόσοι επιφέρουν σημαντική κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση στις υπηρεσίες

παροχής δημόσιας υγείας, δεδομένου ότι πρόκειται για συχνές και μακροχρόνιες νόσους με πολυδάπανες επιπλοκές. Ενδεικτικά, με βάση δεδομένα από τις Η.Π.Α., κατατάσσονται ως κυρίαρχη αιτία πρόκλησης αναπηρίας⁴. Συνεπώς, η έγκαιρη αναγνώριση των ρευματικών παθήσεων και των επιπλοκών τους και η ανεύρεση προγνωστικών δεικτών είναι μείζονος σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ίδιων των ασθενών και την ελάφρυνση του κοινωνικοοικονομικού τους φορτίου.

Οι ρευματικές παθήσεις αποτελούν μία ετερογενή ομάδα αυτοάνοσων και χρονίως εξελισσόμενων διαταραχών, που μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους ως προς την αιτιοπαθογένεια και την κλινική τους εικόνα, ενώ η πορεία τους δεν είναι πάντοτε προβλέψιμη. Ωστόσο, κοινό γνώρισμα των ρευματικών παθήσεων ως προς την παθογένειά τους αποτελεί η χρόνια φλεγμονή⁵, ενώ ως προς την εξέλιξή τους η αυξημένη συχνότητα επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι εντυπωσιακό ότι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν τουλάχιστον τριπλάσιο ρυθμό θνησιμότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Πράγματι, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θνητότητας, με το ένα τρίτο των καταγραφόμενων θανάτων να αποδίδεται σε αγγειακά αίτια⁶.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟ- ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί κυρίαρχη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Περίπου το ένα τρίτο του συνολικού αριθμού θανάτων παγκοσμίως αποδίδονται σε καρδιαγγειακά συμβάματα⁷. Μέχρι πρόσφατα, η καρδιαγγειακή νόσος θεωρούνταν κυρίως πάθηση των μεγάλων αγγείων. Το επιστημονικό ενδιαφέρον με επίκεντρο τη μικροκυκλοφορία άρχισε να αναζωπυρώνεται με την ανάπτυξη και εφαρμογή μεθόδων άμεσης απεικόνισης και ποσοτικοποίησης των μικρών αγγείων του οργανισμού. Με την εφαρμογή αυτών των μεθόδων, η μελέτη των μικρών αγγείων έγινε εφικτή μέσα από τα «ανοικτά παράθυρα» του οφθαλμού, του δέρματος και του νεφρού. Έτσι τα τελευταία χρόνια άρχισε να αναδεικνύεται η προγνωστική σημασία της παρουσίας αλλοιώσεων στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας

σε αυτά τα όργανα, ως προς την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και των επιπλοκών της^{8,9}.

Πιο συγκεκριμένα, πρώιμα σημεία αμφιβληστροειδοπάθειας όπως εστιακή ή γενικευμένη στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης¹⁰, καθώς και με τριπλάσιο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου από στεφανιαία νόσο¹¹. Ως προς την τριχοειδική κυκλοφορία του δέρματος, η μείωση της αγγειακής πυκνότητας (αγγειακή ερήμωση), η αύξηση της πίεσης στα τριχοειδή, η δημιουργία βρόγχων (looping) και η αύξηση της τριχοειδικής διήθησης αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα σε υπόβαθρο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ακόμα και σε οριακού βαθμού αρτηριακή υπέρταση¹². Τέλος, τα περισσότερα μέχρι στιγμής δεδομένα συγκλίνουν με την άποψη ότι η μικροαλβουρινουρία αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο δείκτη γενικευμένης αγγειακής διαταραχής και σχετίζεται με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, με την καρδιακή νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη χρόνια περιφερική αρτηριοπάθεια¹³. Είναι πιθανό ότι η μικροαγγειοπάθεια δεν αποτελεί απλώς επακόλουθο της μακροαγγειοπάθειας, όπως υπήρχε η τάση να θεωρείται παλαιότερα, αλλά ενδέχεται να διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια και εξέλιξη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁴.

Κομβικό ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου διαδραματίζει η αθηροσκλήρωση. Η αθηρωμάτωση θεωρείται ως μία χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, στην οποία εμπλέκονται το ανοσολογικό σύστημα, κύτταρα του αίματος και των αγγείων, καθώς και πολλά ορμονικά συστήματα¹⁵. Ένα τέτοιο υπόστρωμα συστηματικής φλεγμονής που προάγει την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό σε μία πλειάδα ρευματικών παθήσεων. Αυτό συναντάται χαρακτηριστικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία μάλιστα θεωρείται μία αυτοάνοση πάθηση φλεγμονώδους φύσεως, όπως ακριβώς και η αθηροσκλήρωση¹⁶. Πράγματι, οι φλεγμονώδεις αρθροπάθειες έχουν συσχετιστεί τόσο με αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όσο και με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων^{17,18}.

Θα μπορούσε, λοιπόν, να υποτεθεί ότι η αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ρευματολογικούς ασθενείς δεν είναι μόνο απόρ-

ροια των γνωστών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης των μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηριών, αλλά ότι και οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μεσολαβούν καταλυτικά στην αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στα ρευματικά νοσήματα. Η συνύπαρξη (“συνομιλία”) μικρο- και μακροαγγειοπάθειας στα ρευματικά νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, παραμένει αντικείμενο εντατικής διερεύνησης.

ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί την καλύτερα μελετημένα ρευματική πάθηση αναφορικά με τις καρδιαγγειακές της επιπλοκές. Μάλιστα, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνεπάγεται έχει βρεθεί ανάλογος με αυτόν διαβητικών ασθενών^{19,20}. Οι δείκτες εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν κατά κύριο λόγο χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV, pulse wave velocity) και η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (carotid Intima-Media Thickness, cIMT).

– Αορτική σκλήρυνση σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Η αρτηριακή σκλήρυνση αυξάνεται όταν μειώνονται οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και αντιστοιχεί στη μειωμένη ικανότητα του αρτηριακού τοιχώματος να διατείνεται ή να συσπάται σε απάντηση στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι εκτίμησης της αορτικής σκλήρυνσης. Από αυτές, η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, ιδιαίτερα μάλιστα όταν μετριέται μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας (carotid-femoral PWV), έχει καθιερωθεί διεθνώς ως ο πιο αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της αορτικής σκληρίας²¹. Αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχει συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ηλικιωμένα, υγιή κατά άλλα άτομα²² και ασθενείς που πάσχουν από διάφορα νοσήματα όπως τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια²³, σακχαρώδη διαβήτη²⁴ και αρτηριακή υπέρταση²⁵. Σε μία πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση σε πληθυσμό 15.877 ατόμων βρέθηκε ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχει ισχυ-

ρή προγνωστική ισχύ καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας, και η προγνωστική της αξία μάλιστα αυξάνεται όσο αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών²⁶.

Αρκετές μελέτες έως τώρα έχουν ασχοληθεί με τη μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πολλές από αυτές έχουν δείξει αυξημένους δείκτες αορτικής σκληρίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου²⁷⁻²⁹. Σε μία από τις πρώτες και μεγαλύτερες μελέτες, αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος βρέθηκε σε 80 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά και σε μία ομάδα 101 ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σε σχέση με την ομάδα των 105 υγιών εθελοντών²⁷. Σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε ανάμεσα στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος και την ηλικία διάγνωσης, διάρκεια νόσου, επίπεδα χοληστερόλης ορού, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και ιντερλευκίνης-6 (IL-6), δημιουργώντας τη βάση για τη διατύπωση παθογενετικών μηχανισμών.

Ωστόσο, υπήρχαν και μελέτες που δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ομάδα ελέγχου^{30,31}. Αυτή η ασυμφωνία οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στις διαφορές που παρουσίαζαν οι σχετικές μελέτες αναφορικά με χαρακτηριστικά είτε της ίδιας της πάθησης (διάρκεια και βαρύτητα νόσου) είτε των ασθενών (ηλικία, συνυπάρχουσες παθήσεις). Καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητών μελέτησαν ασθενείς μέσης ηλικίας με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των 6 ετών, ένα ερώτημα που δεν έχει ακόμη απαντηθεί είναι εάν και σε ποιο βαθμό η αορτική σκλήρυνση υφίσταται ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου, πολύ πριν την ανάπτυξη των κλινικών καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Σημαντική υποχώρηση της αορτικής σκληρίας διαπιστώθηκε στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εξετάστηκαν πριν και μετά την εφαρμογή θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες, όπως αντι-TNF- α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α) για 12³⁰ ή 52 εβδομάδες³², ετανερσέπτης³³ ή αδαλιμουμπάμπης³⁴. Επίσης, σημαντική ελάττωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος παρατηρήθηκε μετά από θεραπεία 6 εβδομάδων με σιμβαστατίνη, με μηχανισμό πιθανότατα συσχετιζόμενο με τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών³⁵.

– Πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Η μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αποτελεί μία μη επεμβατική, εύκολα επαναλήψιμη μέθοδο προσδιορισμού όχι μόνο της τοπικής παρουσίας αθηροσκληρωτικών πλακών, αλλά έχει καθιερωθεί και ως ένας αξιόπιστος δείκτης συστηματικής, υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων έχει συσχετιστεί με τους συμβατικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος, επίπεδα αρτηριακής πίεσης και χοληστερόλης ορού)^{36,37}. Επιπλέον, αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, όχι μόνο σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίων συμβαμάτων ή/και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων^{38,39}, αλλά και σε υγιή άτομα⁴⁰.

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων αποτελεί ίσως τον καλύτερα μελετημένο δείκτη μακροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα. Ένα σύνολο 60 μελετών που αφορούσαν 6.864 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (25 μελέτες), συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (24 μελέτες), συστηματική σκλήρυνση (6 μελέτες) και άλλες ρευματικές παθήσεις όπως αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, αγγειίτιδα Behcet, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, οικογενή μεσογειακό πυρετό (υπόλοιπες 13 μελέτες) συγκεντρώθηκαν σε μία πρόσφατη μεταανάλυση⁴¹. Όταν αποκλείστηκε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων των ρευματολογικών ασθενών παρουσίαζε μέση διαφορά μόλις 0,06 χιλιοστών σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στις ομάδες ελέγχου (95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,05 έως 0,06 χιλιοστά). Ωστόσο, στο 59% των συγκρίσεων, η διαφορά έσω-μέσου χιτώνα ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, στο 66% των συγκρίσεων βρέθηκε αυξημένη συχνότητα αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες των ασθενών. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μεταανάλυσης συνηγορούν υπέρ επιταχυνόμενης συστηματικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, ακόμα και όταν πρόκειται για παιδιατρικούς ασθενείς.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μία μεταγενέστερη μεταανάλυση που συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα⁴². Μελετήθηκαν συνολικά 1.384 ασθενείς και 1.147 εθελοντές προερχόμενοι από 22 μελέτες, σε 17 α-

πό τις οποίες η μέση διαφορά στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων ήταν στατιστικά σημαντική. Στο σύνολο των μελετών, η μέση διαφορά στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων υπολογίστηκε σε 0,09 χιλιοστά ελέγχου (95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,07 έως 0,11 χιλιοστά). Παρά ταύτα, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι διαφορές σημαντικές σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως αυτές που βρέθηκαν και στις δύο προηγούμενες μεταανάλυσεις, ενδέχεται να είναι μη αξιολογήσιμες στην κλινική πράξη.

Ένα ζήτημα το οποίο δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί είναι εάν και σε ποιο βαθμό το αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα μπορεί να υποστραφεί με την κατάλληλη θεραπεία. Μέχρι στιγμής τα υπάρχοντα δεδομένα είναι περιορισμένα και συχνά αντιφατικά. Έτσι, σε μία μικρή μελέτη μόλις 8 ασθενών με βαριά ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν αντι-TNF-α παράγοντα για χρονικό διάστημα 3 ετών, δεν παρατηρήθηκε ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων σε σύγκριση με ασθενείς που ακολούθησαν συμβατική θεραπεία⁴³. Μία ανάλογη μικρή μελέτη μόλις 5 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό ριτουξιμάμη για 16 εβδομάδες δεν ανέδειξε ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα⁴⁴. Αντίστοιχα, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μετά από 18 μήνες αντι-TNF-α αγωγής σε μία ακόμη μικρή ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (12 άτομα), παρά την επιτυχή απάντηση στη θεραπεία σε ποσοστό 67%⁴⁵.

Ωστόσο, μία μεγαλύτερη μελέτη 30 ασθενών και 10 μαρτύρων με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁴⁶. Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ινφλιξιμάμη για ένα χρόνο και επιτεύχθηκε ύφεση της νόσου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, εκτιμώμενη με βάση το δείκτη ενεργότητας νόσου σε 44 αρθρώσεις DAS44 (Disease Activity Score), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και τη CRP, παρουσίασαν στατιστικά πολύ σημαντική ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων ($p < 0,001$ τόσο στην αριστερή, όσο και στη δεξιά καρωτίδα). Επιπλέον, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα συσχετίστηκε με το δείκτη ενεργότητας νόσου. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης υποστηρίζουν ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μπορεί να υποστραφεί με τη θεραπεία με το βιολογικό παράγοντα ινφλιξιμάμη, εφόσον υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση

στη θεραπεία, με μηχανισμό που πιθανότατα μεσολαβείται από την ελάττωση του συστηματικού φλεγμονώδους φορτίου.

ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η μελέτη των μικρών αγγείων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα αφορά κατεξοχήν τη μελέτη των τριχοειδών του δέρματος, καθώς τα υπόλοιπα πεδία που προσφέρονται για τη μελέτη των μικρών αγγείων του οργανισμού είναι σημαντικά υπομελετημένα.

– Ο ρόλος της τριχοειδοσκόπησης σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Η κυριότερη μέθοδος εκτίμησης της τριχοειδικής κυκλοφορίας του δέρματος είναι η τριχοειδοσκόπηση. Η τριχοειδοσκόπηση είναι μία μη επεμβατική τεχνική, κατά την οποία, με τη βοήθεια ενός στερεομικροσκοπίου, πραγματοποιείται η διαδιάστατη ή τριδιάστατη απεικόνιση του τριχοειδικού δικτύου του οργάνου που εξετάζεται, το οποίο συνήθως είναι η κοίτη των ονύχων των άνω και κάτω άκρων. Τα περισσότερα δεδομένα για την τριχοειδοσκόπηση τα έχουμε από την εφαρμογή της στους ρευματολογικούς ασθενείς.

Η τεχνική της τριχοειδοσκόπησης μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη μορφολογία και την πυκνότητα των τριχοειδών, καθώς και για την ταχύτητα ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων της τριχοειδικής κυκλοφορίας. Επίσης, σε συνδυασμό με την έγχυση σκιαστικών ουσιών, μπορεί να δώσει πληροφορίες για την κατανομή της τριχοειδικής ροής, την εντόπιση ανατομικών διαταραχών μη εμφανών με την απλή τριχοειδοσκόπηση (π.χ. ανευρύσματα) και τη διατριχοειδική διάχυση ουσιών, ως δείκτη μέτρησης της διαπερατότητας των τριχοειδών⁴⁷.

Η εφαρμογή της τριχοειδοσκόπησης στους ρευματολογικούς ασθενείς μπορεί να αποκαλύψει μορφολογικές ανωμαλίες των τριχοειδών της κοίτης των ονύχων, όπως μικροαιμορραγίες, διάταση, ελίκωση και λέπτυνση των τριχοειδών και διαπλάτυνση και απώλεια των τριχοειδικών αγκυλών. Οι ανωμαλίες αυτές παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς με πιθανό ή επιβεβαιωμένο νόσημα του συνδετικού ιστού και ιδιαίτερα σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, γι' αυτό και συχνά χαρακτηρίζονται ως «σκληροδερματικού» τύπου, αν και

απαντώνται και σε άλλα νοσήματα όπως δερματομυοσίτιδα και μικτή νόσος συνδετικού ιστού⁴⁸. Επίσης, η τριχοειδοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διερεύνηση του φαινομένου Raynaud, πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς, το οποίο αντιπροσωπεύει μία σημαντική κλινική εκδήλωση μικροαγγειοπαθητικής βλάβης και χαρακτηριστικά απαντάται σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Τα ευρήματα συνήθως περιλαμβάνουν μορφολογικές μικροαγγειακές βλάβες, και συγκεκριμένα γιγάντια τριχοειδή, μικροαιμορραγίες, απώλεια τριχοειδών, ανάγγειες περιοχές και αγγειογένεση^{48,49}.

Με εξαίρεση τη συστηματική σκλήρυνση και τα σκληροδερματικά σύνδρομα, για τα οποία η τριχοειδοσκόπηση συνιστά μία πολύ ευαίσθητη (90%) και σχετικά ειδική (63,5%) διαγνωστική εξέταση, με αρνητική προγνωστική αξία που ανέρχεται σε 96,7%⁴⁹, τα ευρήματα που παρατηρούνται στις λοιπές ρευματικές παθήσεις είναι κατά βάση μη ειδικά. Για παράδειγμα, στους μισούς περίπου ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο η τριχοειδοσκόπηση έχει φυσιολογικά ευρήματα, αν και μπορεί να παρουσιάζουν επιμηκυσμένα τριχοειδή και αυξημένη ελίκωση^{50,51}. Συνεπώς, θα μπορούσαν να αναζητηθούν άλλοι δείκτες για την αξιολόγηση των μικρών αγγείων μέσω της τριχοειδοσκόπησης.

Στις καρδιαγγειακές παθήσεις, η τριχοειδοσκόπηση δεν χρησιμοποιείται τόσο για την ανάδειξη ποιοτικών, όσο ποσοτικών αλλοιώσεων των τριχοειδών του δέρματος. Ενδεικτικά, κυριότερο εύρημα στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είναι η αγγειακή ερήμωση, η οποία αναφέρεται στη μείωση του αριθμού των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο. Η αγγειακή ερήμωση μπορεί να αξιολογηθεί σε επιμήκη, αλλά συνηθέστερα σε εγκάρσια διατομή των τριχοειδών. Μάλιστα, προηγμένα λογισμικά έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία έτη για την εξασφάλιση της αντικειμενικής και γρήγορης καταμέτρησης των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο. Ένα τέτοιο λογισμικό αναπτύχθηκε πρόσφατα από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας Κρήτης⁵². Τελευταία μελετάται η σημασία της αναγνώρισης της αγγειακής ερήμωσης των τριχοειδών του δέρματος αναφορικά με την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών. Άτομα με οριακή αρτηριακή υπέρταση⁵³, καθώς και νορμοτασικά άτομα με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης έχουν μειωμένο αριθμό τριχοειδών⁵⁴. Η αγγειακή ερήμωση επίσης σχετίζεται

με την έκφραση της οικογενούς προδιάθεσης για ιδιοπαθή υπέρταση σε νεαρούς άντρες⁵⁵. Πρόσφατα, η ομάδα μας έδειξε για πρώτη φορά σε ένα ικανοποιητικό δείγμα 103 νορμοτασικών ατόμων και υπερτασικών, υγιών κατά τα άλλα, ασθενών ότι όσο ελαττώνεται ο αριθμός των τριχοειδών του δέρματος, όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης χωρίς περίδεση, τόσο αυξάνεται ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, όπως υπολογίστηκε από το Framingham Risk Score, συσχέτιση η οποία ήταν στατιστικά σημαντική⁵⁶.

Επομένως και δεδομένου ότι οι ρευματικές παθήσεις συνοδεύονται από υψηλή καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε η μελέτη της επίδρασης της αγγειακής ερήμωσης στο καρδιαγγειακό προφίλ ασθενών με ρευματικά νοσήματα.

– Αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Ο οφθαλμός έχει μελετηθεί εκτενώς στα πλαίσια των ρευματικών παθήσεων, καθώς οι πολυσυστηματικές εκδηλώσεις των ρευματικών νοσημάτων περιλαμβάνουν ένα σύνολο οφθαλμικών διαταραχών (ξηροφθαλμία, ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ελκωτική κερατίτιδα κ.ά.) που σχετίζονται είτε άμεσα με τις ίδιες τις φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις είτε με την χορηγούμενη θεραπεία (για παράδειγμα, κορτιζονοθεραπεία και καταρράκτης).

Η αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς αποτελεί μία συχνή οφθαλμική εκδήλωση σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις. Μπορεί να αποτελεί πρωτοπαθή διαταραχή στα πλαίσια συστηματικής αγγειίτιδας (κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα Wegener ή νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet) ή να είναι δευτεροπαθής εκδήλωση στα πλαίσια νοσημάτων του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σαρκοείδωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα)⁵⁷. Η αγγειοιδική προσβολή του αμφιβληστροειδούς μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές όρασης, να συνυπάρχει με άλλες οφθαλμικές διαταραχές (οίδημα ωχράς, σκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα) ή να διαγνωστεί σε ασυμπτωματικό στάδιο με αγγειογραφία φλουορεσκαΐνης. Μάλιστα, η μελέτη του αμφιβληστροειδούς με αγγειογραφία φλουορεσκαΐνης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει δείξει σημεία αγγειοιδικής προσβολής στα πλαίσια της συστηματικής νόσου σε ποσοστό 18% των ασθενών, ακόμα και όταν απουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις από τον οφθαλμό ή ευρήματα φλεγμονής των αγγείων του βυθού κατά την ά-

μεση οφθαλμοσκόπηση⁵⁸. Δεδομένης της συχνότητας της, η αγγειοιδική προσβολή του αμφιβληστροειδούς συχνά κατατάσσεται στις εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ρευματικών νοσημάτων.

Άλλες μη ειδικές εκδηλώσεις από τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς στα πλαίσια των ρευματικών παθήσεων περιλαμβάνουν τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα, σαν αποτέλεσμα ισχαιμίας των οπτικών ινών, λόγω απόφραξης αρτηριακής μικροκυκλοφορίας, την απόφραξη κεντρικής αρτηρίας ή κλάδου της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, τη θρόμβωση-απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς και τις επακόλουθες φλογοειδείς αιμορραγίες ως αποτέλεσμα ρεολογικών διαταραχών (όπως για παράδειγμα στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)⁵⁹. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί οίδημα αμφιβληστροειδούς, οίδημα και ασάφεια οπτικής θηλής, μεγάλη διεύρυνση και ελικοειδής πορεία των φλεβικών αγγείων.

Τα τελευταία χρόνια η σημασία των διαμέτρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας, καθώς μπορούν να γίνουν εύκολα ορατά και με μη επεμβατικές τεχνικές. Συγκεκριμένα, τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση και τη μελέτη της αμφιβληστροειδοπάθειας χρησιμοποιούνται φωτογραφικές κάμερες βυθού, οι οποίες με μυδρίαση ή και χωρίς έχουν τη δυνατότητα να φωτογραφίζουν τον αμφιβληστροειδή. Η εξέταση αυτή είναι εύκολα επαναλήψιμη και καλά ανεκτή από τον εξεταζόμενο, ιδιαίτερα όταν οι φωτογραφικές κάμερες λειτουργούν χωρίς να γίνει φαρμακευτική διαστολή της κόρης, μειώνοντας σημαντικά το χρόνο εξέτασης. Στη συνέχεια, οι φωτογραφίες που απομονώνονται από τις κάμερες αυτές μπορούν να αναλυθούν από ειδικά λογισμικά που μετρούν λεπτομερώς τη διάμετρο των αγγείων και αποτελούν πολύ αξιόπιστα εργαλεία εκτίμησης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ακόμα και στα πρώιμα στάδια της. Ένα τέτοιο λογισμικό έχει αναπτυχθεί πρόσφατα από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας Κρήτης⁶⁰, βρίσκοντας εφαρμογή στην εκτίμηση της μικροαγγειοπάθειας σε υπερτασικούς ασθενείς και υγιείς εθελοντές^{56,61,62}.

Έτσι είναι πλέον γνωστό από μεγάλες μελέτες ότι το αυξημένο εύρος των φλεβιδίων και ο ελαττωμένος λόγος της διαμέτρου των αρτηριών-φλεβών σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁶³. Σε μία πρόσφατη μετα-

ανάλυση 10.229 αρχικά νορμοτασικών ατόμων για μέσο διάστημα παρακολούθησης από 2,9 έως 10 έτη, τόσο η ελαττωμένη διάμετρος των αρτηριακών όσο και η αυξημένη διάμετρος των φλεβών σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης υπέρτασης⁶⁴. Σταθμό στις μελέτες πρόβλεψης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανάλογα με τις βλάβες του αμφιβληστροειδούς αποτέλεσε η σχετικά πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη Ibaraki study, η οποία έδειξε ότι σε ένα πολύ μεγάλο ιαπωνικό πληθυσμό 87890 ατόμων, ότι η παρουσία αλλοιώσεων του βυθού σύμφωνα με την κατάταξη των Keith-Wagener-Barker σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά συμβλήματα τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες⁶⁵.

Παρά τις πολυάριθμες και πολυπληθείς μελέτες που έχουν διενεργηθεί μέχρι στιγμής, υπάρχει ένδεια δεδομένων σχετικά με τις μεταβολές των διαμέτρων των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και τη σημασία των αλλαγών αυτών σε σχέση με τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο. Μία μελέτη διαπίστωσε αυξημένη διάμετρο φλεβών του αμφιβληστροειδούς σε μία ομάδα 124 ρευματολογικών ασθενών, οι οποίοι έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (76,61%), συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (17,14%), ψωριασική αρθρίτιδα (11,9%) και άλλες ρευματικές παθήσεις (20,16%)⁶⁶, σε σύγκριση με άλλους νοσοκομειακούς ασθενείς. Καθώς οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα CRP παρουσίαζαν τις ευρύτερες διαμέτρους, το συστηματικό φλεγμονώδες υπόστρωμα θεωρήθηκε ως ένας πιθανός υποκείμενος μηχανισμός. Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο εάν και σε ποιο βαθμό οι αλλαγές στις διαμέτρους των αμφιβλήστροειδικών αγγείων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα σχετίζονται με το καρδιαγγειακό τους προφίλ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ασθενείς με ρευματικά νοσήματα παρουσιάζουν προσβολή των μικρών αλλά και και μεγάλων αγγείων, όπως προκύπτει από τη μελέτη διαφόρων οργάνων-στόχων που αποτελούν ανοικτό «παράθυρο» εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας (βυθοσκοπηση για τη μελέτη αγγείων αμφιβληστροειδούς, τριχοειδοσκόπηση για τη μελέτη των τριχοειδών δέσματος) σε συνδυασμό με τη μελέτη των αλλοιώσεων των μεγάλων αγγείων (εκτίμηση αορτικής σκληροκλυσίας, πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων). Οι αλ-

λοιώσεις των μικρών και μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα φαίνεται να σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με το υπόστρωμα συστηματικής φλεγμονής που χαρακτηρίζει αυτές τις παθήσεις.

Παρά την εκτεταμένη έρευνα στο χώρο των αυτοάνοσων φλεγμονωδών νοσημάτων, παραμένουν ερωτήματα που αφορούν στην παρουσία μικρο- και μακροαγγειοπάθειας στα διάφορα όργανα – στόχους, τη συνύπαρξη αυτών, καθώς και τη συσχέτισή τους με τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου αλλά και με σχετιζόμενους με την ίδια την κύρια νόσο παράγοντες. Δεδομένου του βαθμού καρδιαγγειακής συννοσηρότητας και θνητότητας σε υπόβαθρο ρευματικών παθήσεων, η ανωτέρω προσέγγιση ανακύπτει ως μείζονος σημασίας.

SUMMARY

Anyfanti P, Triantafyllou A, Koletsos N, Poullos P, Douma S. Alterations of small and large vessels in patients with rheumatic diseases. Arterial Hypertension 2015; 24: 36-44.

Chronic inflammation represents a mutual pathophysiological feature of rheumatic diseases, while increased prevalence of cardiovascular complications has been observed during their progression. The aim of the present review is to present the alterations of large (aorta, carotid arteries) and small vessels (dermal capillaries, retinal arterioles and venules) in rheumatologic patients. Both aortic stiffness and carotid intima-media thickness appear increased in patients with rheumatic diseases, while evidence suggests the regression of these markers with proper treatment. The study of small vessels in rheumatologic patients has been traditionally focused on the study of dermal capillaries. However, with the exception of systemic sclerosis and scleroderma-like disorders, capillaroscopic findings in the rest rheumatic diseases are largely untypical. Retinal vasculitis represents a common disorder, while other manifestations from the retinal vessels include cotton-wool spots, occlusion of the central retinal and branch retinal artery, and occlusive periphlebitis. Quantitative evaluation of the capillaroscopic and dermal alterations, which is being widely applied in the field of hypertension and cardiovascular diseases as a subclinical marker of cardiovascular risk, represents a well-promising field of research in rheumatic disorders.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. National

- Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public health and aging: projected prevalence of self-reported arthritis or chronic joint symptoms among persons aged >65 years--United States, 2005-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 489-491.
 3. *Hootman JM, Helmick CG*. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 226-229.
 4. *Verbrugge LM, Juarez L*. Profile of arthritis disability: II. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 102-113.
 5. The Burden of Musculoskeletal Diseases at the Start of the New Millennium. Report of a WHO Scientific Group. TRS 919. Available at ULR: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf. 919.2003. Geneva, Switzerland, World Health Organization. WHO Technical Report Series.
 6. *Van Doornum S, McColl G, Wicks IP*. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-873.
 7. WHO. The World Health Report, 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
 8. *Doubal FN, Hokke PE, Wardlaw JM*. Retinal microvascular abnormalities and stroke: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 158-165.
 9. *Weir MR*. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 581-590.
 10. *Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD*. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004; 329: 79.
 11. *Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD*. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1002-1006.
 12. *Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA*. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655-658.
 13. *Weir MR*. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 581-590.
 14. *Struijker-Boudier HAJ*. Retinal microcirculation and early mechanisms of hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 821-822.
 15. *Hansson JK*. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
 16. *Van Doornum S, McColl G, Wicks IP*. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-873.
 17. *Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A*. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 179-183.
 18. *Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR*. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198-200.
 19. *Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al*. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571-1579.
 20. *van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al*. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-1400.
 21. *Laurent S, Cockcroft J, Van BL, et al*. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
 22. *McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR*. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-1760.
 23. *Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al*. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
 24. *Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al*. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-2090.
 25. *Blacher J, Asmar R, Djane S, et al*. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117.
 26. *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; 55: 1318-1327.
 27. *Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al*. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; 46: 194-199.
 28. *Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al*. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006; 114: 1185-1192.
 29. *Avalos I, Chung CP, Oeser A, et al*. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2388-2394.
 30. *Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al*. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 414-418.
 31. *Wallberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, et al*. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 1-5.
 32. *Wong M, Oakley SP, Young L, et al*. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1277-1284.
 33. *Galarraga B, Khan F, Kumar P, et al*. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1418-1423.
 34. *Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinkel P, Kvien TK, Atar D*. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012; 25: 644-650.
 35. *Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, et al*. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 852-858.
 36. *Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al*. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptotic

- matic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.
37. *Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, et al.* Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1034-1041.
 38. *Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al.* Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
 39. *O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
 40. *Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
 41. *Tyrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ.* Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1014-1026.
 42. *van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al.* Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 389-397.
 43. *Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrua C, et al.* Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 150-153.
 44. *Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al.* Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 705-710.
 45. *Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, et al.* Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 6-10.
 46. *Del Porto F, Laganà B, Lai S, et al.* Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1111-1115.
 47. *Shore AC.* Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 5: 501-513.
 48. *Pyrpasopoulou A, Aslanidis S.* Nailfold Capillaroscopy: A Basic Screening Tool in Raynaud's Phenomenon. In: Marguerite Gauthier, editor. *Screening Tests: Principles, Analysis and Benefits (eBook)*. 2013 ed. (pp. 73-94).
 49. *Lovv M, MacCarter D, Steigerwald JC.* Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 496-501.
 50. *Lamova SN, Müller-Ladner U.* Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int* 2013; 33: 689-695.
 51. *Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, et al.* Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int* 2013; 33: 859-865.
 52. *Karamaounas P, Zabulis X.* Capillaroscope. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece Technical Report 417, users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR417_Capillaroscope.pdf. 2011.
 53. *Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA.* Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655-658.
 54. *Antonios TF, Rattray FM, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA.* Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003; 89: 175-178.
 55. *Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al.* Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1873-1879.
 56. *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: 542-849.
 57. *Androudi S, Dastiridou A, Symeonidis C, et al.* Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 7-13.
 58. *Giordano N, D'Ettore M, Biasi G, Fioravanti A, Moretti L, Marcolongo R.* Retinal vasculitis in rheumatoid arthritis: an angiographic study. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 121-125.
 59. *Aristodemou P, Stanford M.* Therapy insight: The recognition and treatment of retinal manifestations of systemic vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 443-451.
 60. *Zabulis X, Triantafyllou A, Karamaounas P, Zamboulis C, Douma S.* An Image Analysis System for the Assessment of Retinal Microcirculation in Hypertension and Its Clinical Evaluation. In: Laura M.Roa Romero, editor. *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013*. Springer International Publishing; 2014. p. 330-5.
 61. *Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, et al.* Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26: 318-325.
 62. *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: 1472-1478.
 63. *Doubal FN, Hokke PE, Wardlaw JM.* Retinal microvascular abnormalities and stroke: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 158-165.
 64. *Ding J, Wai KL, McGeechan K, et al.* Meta-Eye Study Group. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32: 207-215.
 65. *Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, et al.* Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011; 124: 2502-2511.
 66. *Okada M, Wong TY, Kawasaki R, et al.* Retinal venular calibre is increased in patients with autoimmune rheumatic disease: a case-control study. *Curr Eye Res* 2013; 38: 685-690.