

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια. Συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα*

Α. Τριανταφύλλου
Σ. Δούμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη των δομών και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας βοηθάει την κατανόηση των παθοφυσιολογικών διαδικασιών που συμβαίνουν στην αρτηριακή υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί ένα πλήθος επιδράσεων στον οφθαλμό. Η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια αναφέρεται στις μεταβολές που συμβαίνουν στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς από την επίδραση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Τα τελευταία έτη έχουν αναπτυχθεί νέες απεικονιστικές μέθοδοι και ειδικά λογισμικά μέτρησης και προσδιορισμού των μεταβολών της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδή, παρέχοντας με έναν μη επεμβατικό τρόπο πληροφορίες για τη σχέση της αρτηριακής πίεσης με τα μικρά αγγεία του οργανισμού. Πρόσφατα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύουν τη σχέση της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας και της διαμέτρου των μικρών αγγείων του οφθαλμού τόσο με την αρτηριακή πίεση, όσο και με ορισμένες από τις βλάβες που αυτή προκαλεί στα υπόλοιπα όργανα στόχους, καθιστώντας την εκτίμηση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς ένα χρήσιμο εργαλείο συνεκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η παράθεση των νέων δεδομένων σχετικά με το ρόλο της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε σχέση με την αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η αρτηριακή υπέρταση αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα του πληθυσμού επειδή είναι παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Μέχρι πρόσφατα τα καρδιαγγειακά νοσήματα σχετιζονταν κυρίως με τη συμμετοχή των μεγάλων αγγείων. Ωστόσο ολοένα και περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν τη συμμετοχή και των μικρών αγγείων στη δημιουργία και την έκβαση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αρτηριακή υπέρταση προδιαθέτει για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα και εδώ και αρκετά χρόνια, τόσο από πειραματικά δεδομένα στα ζώα και στον άνθρωπο όσο και από τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών έχει βρεθεί ότι συνυπάρχει με αλλαγές των μι-

Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Ιπποκράτειο
Γ. Ν. Θεσσαλονίκης,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία με απόφαση του Δ.Σ. στις 12/1/2010.

κρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς (στένωση των αρτηριών, διαταραχή του λόγου και παρουσία θετικών σημείων διαστανώσεως αρτηριών-φλεβών, εξιδρώματα και αιμορραγίες). Νεότερα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν την παρουσία αυτών των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας και σε προϋπερτασικά ή και υγιή άτομα θέτοντας το ερώτημα αν οι βλάβες αυτές είναι αποκλειστικά το αποτέλεσμα της επίδρασης της υψηλής αρτηριακής πίεσης στα όργανα στόχους ή προϋπάρχουν και ευθύνονται μερικώς για τη δημιουργία της ίδιας της αρτηριακής υπέρτασης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα ευρήματα που έχουν διαπιστωθεί από τη μελέτη των μικρών αγγείων στον αμφιβληστροειδή σε υπερτασικούς και προϋπερτασικούς ασθενείς.

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί ένα ανοιχτό και εύκολα προσβάσιμο παράθυρο για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς μπορούν να γίνουν εύκολα ορατά και με μη επεμβατικές τεχνικές δίνοντας πληροφορίες που αντιστοιχούν στις ανατομικές και φυσιολογικές ιδιότητες της εγκεφαλικής και της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας¹.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η εκτίμηση του βυθού του οφθαλμού στην αρτηριακή υπέρταση γίνεται με τη βυθοσκόπηση, η οποία περιλαμβάνει την επισκόπηση του αμφιβληστροειδούς και του υαλοειδούς του οφθαλμού. Η βυθοσκόπηση μπορεί να γίνει με το άμεσο ή το έμμεσο οφθαλμοσκόπιο και τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας, τα οποία επιπρόσθετα επιτρέπουν την τρισδιάστατη απεικόνιση του βυθού. Και οι τρεις αυτές μέθοδοι απαιτούν να προηγηθεί φαρμακευτική μυδρίαση του οφθαλμού, χρειάζονται ειδικά εκπαιδευμένους εξεταστές, είναι υποκειμενικές (γιατί δεν καταγράφονται οι εικόνες του βυθού) και δεν επιτρέπουν να γίνουν πολυπλοκότερες μετρήσεις εκτίμησης της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση και τη μελέτη της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας χρησιμοποιούνται φωτογραφικές κάμερες, οι οποίες με μυδρίαση ή και χωρίς έχουν τη δυνατότητα να φωτογραφίζουν τον αμφιβληστροειδή του βυθού. Οι μη μυδριατικές κάμερες έχουν το πλεονέκτημα ότι λειτουργούν χωρίς να γίνει φαρμακευτική διαστολή της κόρης, με

αποτέλεσμα να μειώνουν σημαντικά το χρόνο εξέτασης και να την καθιστούν καλύτερα ανεκτή από τον εξεταζόμενο. Οι φωτογραφίες που απομονώνονται από τις κάμερες αυτές μπορούν να αναλυθούν από ειδικά λογισμικά που μετρούν λεπτομερώς τη διάμετρο των αγγείων, με την εφαρμογή ειδικών τύπων, και αποτελούν πολύ αξιόπιστα εργαλεία εκτίμησης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας ακόμα και στα πρώιμα στάδια της. Περαιτέρω έλεγχος των αγγείων του αμφιβληστροειδούς μπορεί να γίνει με την κλασική ή ψηφιακή αγγειογραφία (φλουροαγγειογραφία) μέσω της οποίας απεικονίζεται λεπτομερώς όλος ο κύκλος της αρτηριοφλεβικής κυκλοφορίας (απεικόνιση της πρώιμης αρτηριακής-αρτηριοφλεβικής και φλεβικής φάσης της) και εντοπισμός περιοχών οιδήματος. Ωστόσο η μέθοδος αυτή λόγω των σημαντικών επιπλοκών (χρήση φλουροορροεσκείνης) χρησιμοποιείται κυρίως ως διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο σε ειδικές περιπτώσεις.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗΣ - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

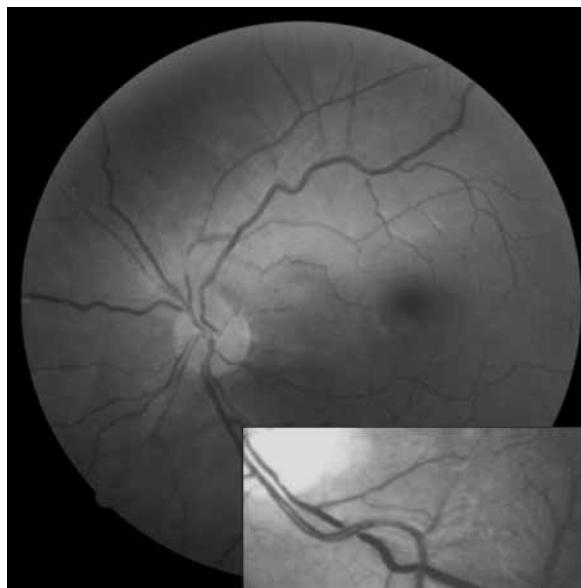
Η εκτίμηση των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς στους υπερτασικούς μπορεί να γίνει ποιοτικά με την κατηγοριοποίηση τους σύμφωνα με τα στάδια της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας στα οποία αντιστοιχούν και ποσοτικά, ως συνεχή μεταβλητή, με βάση την εκτίμηση του λόγου της διαμέτρου των αρτηριών και των φλεβών (AVR: arterio-venous ratio/ λόγος αρτηριών-φλεβών). [Εικ. 1. (νορμοτασικός βυθός)]

Η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Marcus Gunn, όπου στα τέλη του 19^{ου} αιώνα ανέφερε τις παρατηρήσεις του για μια ομάδα υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ 50 χρόνια αργότερα ο Keith και οι συνεργάτες του τεκμηρίωσαν την προγνωστική αξία των ευρημάτων της βυθοσκόπησης στους υπερτασικούς ασθενείς και εισήγαγαν τη σταδιοποίηση της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε τέσσερα στάδια ανάλογα με τις αλλοιώσεις και τη σοβαρότητα των βλαβών που παρατηρούνται².

Από τότε έχουν προταθεί διάφορα συστήματα κατηγοριοποίησης των βλαβών από 3 έως 5 στάδια³ ενώ ενδεικτικά οι διαταραχές που παρατηρούνται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των Keith-Wagener-Barker φαίνονται στον πίνακα 1⁴.



Εικ. 1. Νορμοτασικός βυθός.



Εικ. 2. Υπερτασικός βυθός. Οφιοειδής πορεία της φλέβας ως συνέπεια της διάταξης της Στο ένθετο: χαρακτηριστικό σημείο διασταυρώσεως.

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας

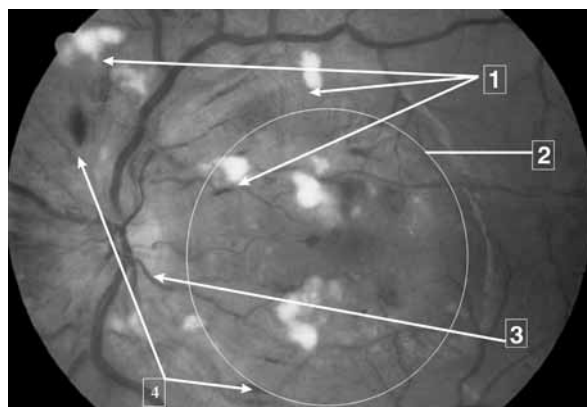
I	Ελαφρά έως μέτρια γενικευμένη στένωση και σκλήρυνση των αρτηριδίων
II	Τοπική ή γενικευμένη σημαντική στένωση των αρτηριδίων. Έντονες αντανάκλασεις των αγγείων. Σημεία αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης
III	Εστιακές στενώσεις-βαμβακόμορφα εξιδρώματα και αιμορραγίες
IV	Τα ευρήματα του σταδίου 3 και επιπλέον οίδημα οπτικής θηλής

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση προκαλεί μία σειρά παθοφυσιολογικών αλλαγών στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδή, οι οποίες θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο στάδια. Η επίδραση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης προκαλεί ενεργοποίηση των αυτορρυθμιστικών μηχανισμών του οφθαλμού οι οποίοι οδηγούν στην αγγειοσύσπαση και την αύξηση του τόνου των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς. Το στάδιο αυτό κλινικά αντιστοιχεί σε γενικευμένη στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς. Στη συνέχεια αρχίζουν να συμβαίνουν οι χρόνιες αθηροσκληρωτικές αλλαγές

όπως είναι οι πάχυνση και η υπερπλασία του μέσου χιτώνα και η αντικατάσταση των λείων μυϊκών ινών από υαλώδη στοιχεία. Το στάδιο αυτό αντιστοιχεί σε μεγαλύτερες γενικευμένες και εστιακές περιοχές στένωσης των αρτηριδίων, στην υαλίνωση του αρτηριακού τοιχώματος και στη συμπίεση των φλεβιδίων από τα αρτηριόλια προκαλώντας τα σημεία διασταυρώσεων αρτηριών – φλεβών. [Εικ. 2 (υπερτασικός βυθός)].

Όταν η αρτηριακή πίεση συνεχίζει να είναι υψηλή προκαλούνται βλάβες στον αμφιβληστροειδικό φραγμό με αποτέλεσμα τη διαπίδυση αίματος (αιμορραγίες), λιπιδίων (ξηρά εξιδρώματα) και την ισχαιμία των υπερκείμενων νευρικών ινών (γνωστές ως υγρά εξιδρώματα). Το τελικό στάδιο της φάσης αυτής, όταν η αρτηριακή πίεση παραμένει υψηλή μπορεί να προκαλέσει την αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, με αποτέλεσμα την ισχαιμία του οπτικού νεύρου και να οδηγήσει τελικά σε οίδημα της οπτικής θηλής, σημείο της λεγόμενης κακοήθους αρτηριακής υπέρτασης. [Εικ. 3 (Προχωρημένη – στάδιο IV – αμφιβληστροειδοπάθεια)]. Τέλος η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και η αγγειογένεση είναι διαδικασίες που φαίνεται να συμμετέχουν στη σχέση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας⁵.



Εικ. 3. Προχωρημένη – στάδιο IV – αμφιβληστροειδοπάθεια. 1. Μαλακά (βαμβακόμορφα) εξιδρώματα, 2. Διάχυτο οίδημα όλου του οπίσθιου πόλου (με εμφανή τα κροταφικά του όρια σαν κυκλική γραμμή), 3. Ισχαμικό οίδημα θηλής, 4. Αιμορραγίες (επιπολής).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Επιδημιολογικές μελέτες

Μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησης της συσχέτισης της μικροαγγειοπάθειας του οφθαλμού με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα χαρακτηριστικά των κυριότερων μελετών φαίνονται στον πίνακα 2.

Πολλές από τις παραπάνω μελέτες έχουν αναδείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο η σχέση των διαφόρων βλαβών του αμφιβληστροειδούς με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους υπερτασικούς δίνει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα και αναδεικνύει την ανάγκη για

περαιτέρω έρευνα και περισσότερο κριτική ανάλυσή τους.

Πιθανή αιτία των διαφορούμενων αποτελεσμάτων από τη συσχέτιση της αμφιβληστροειδοπάθειας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η διαφορετική μεθοδολογία μεταξύ των μελετών (ποσοτική ή ποιοτική εκτίμηση της αμφιβληστροειδοπάθειας, διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης) καθώς και η διαφορετική σχέση που φαίνεται να έχει η ΥΑ ανάλογα με το στάδιο στο οποίο διαγιγνώσκεται (πρώιμο ή προχωρημένο). Οι ήπιες σχετικά βλάβες, όπως είναι η γενικευμένη στένωση των αρτηριών και τα σημεία διασταυρώσεως (στάδιο I και II) φαίνεται να είναι δείκτες αγγειακής δυσλειτουργίας ως αποτέλεσμα της χρόνιας επίδρασης της υπέρτασης και σχετίζονται ικανοποιητικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, όπως αυτά προκύπτουν τόσο από καινούργιες όσο και από παλαιότερες μετρήσεις. Αντίθετα οι σοβαρότερες βλάβες, όπως αιμορραγίες, μικροανευρύσματα και εξιδρώματα (στάδιο III και VI), δεν σχετίζονται με παλαιότερες μετρήσεις της ΑΠ, δηλώνουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης ή και κακοήθη ΑΥ και σχετίζονται αναμφισβήτητα με την πρόγνωση και την έκβαση των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁶.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και αρτηριακή υπέρταση

Τα ποσοστά της ΥΑ διαφέρουν ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης, τη μέθοδο που ακολουθήθηκε (άμεση οφθαλμοσκόπηση ή λήψη ψηφιακών φωτογραφιών του βυθού με κάμερα) και τις μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του βυθού και στον υπερτασικό πληθυσμό κυμαίνεται από 2 έως 14%⁵.

Πίνακας 2. Σύνοψη των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που συμμετείχε στις κύριες επιδημιολογικές μελέτες υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Μελέτη	Τοποθεσία	Πληθυσμός
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study	4 πολιτείες των ΗΠΑ: Βόρεια Καρολίνα, Μισισισίπη, Μινεάπολη και Μέριλαντ	12 642 άτομα, ηλικίας 51-72 ετών, λευκοί (77.4%) & μαύροι (22.6%)
Cardiovascular Health Study (CHS)	4 πολιτείες των ΗΠΑ: Βόρεια Καρολίνα, Πενσυλβάνια, Καλιφόρνια και Μέριλαντ	2824 άτομα, ηλικίας 69-97ετών, λευκοί (84.2%) & μαύροι (15,8%)
Beaver Dam Eye Study (BDES)	ΗΠΑ: Ουισκόνσιν	4926 άτομα, ηλικίας 43-86 ετών, λευκοί
Blue Mountains Eye Study (BMES)	Αυστραλία: Σύδνεϋ	3654 άτομα, ηλικίας ≥49 έτη, λευκοί
Rotterdam Eye Study (Rotterdam)	Ολλανδία: Ρότερνταμ	5674 άτομα, ηλικίας ≥ 55έτη, λευκοί

Τα αποτελέσματα από τη Beaver Dam Eye Study (BDES) έδειξαν ότι τα υπέρτασια σε σχέση με τα νορμοτασιακά άτομα ήταν πιθανότερο κατά 50-70% να έχουν αιμορραγίες και μικροανευρύσματα, κατά 30-40% να έχουν τοπικές στενώσεις των αρτηριών και κατά 70-80% να έχουν αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες⁷. Χρησιμοποιώντας την ανάλυση ψηφιακών φωτογραφιών του βυθού, η ARIC ήταν η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που έδειξε ότι η διάμετρος των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδή σχετίζεται με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁸. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν και σε άλλες 4 επιδημιολογικές μελέτες⁹⁻¹². Στη BDES ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε μείωση κατά 6 mm της διαμέτρου των αμφιβληστροειδικών αρτηριδίων σχετιζόταν με αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg¹¹.

Όμως η γραμμική αυτή σχέση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, του εύρους των αρτηριών και του λόγου αρτηριών-φλεβών φαίνεται να ισχύει όχι μόνο για τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση, αλλά και για τα υγιή άτομα, αποτελώντας μάλιστα ανεξάρτητο σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης της. Αποτελέσματα από την 10ετή παρακολούθηση 2451 νορμοτασιακών ατόμων (Beaver Dam study) έδειξε ότι ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (την ηλικία, το κάπνισμα, τα επίπεδα λιπιδίων, το σακχαρώδη διαβήτη, το δείκτη μάζα σώματος και τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης) τα άτομα με το μικρότερο λόγο αρτηριών φλεβών (1^ο τεταρτημόριο) σε σχέση με αυτά με το μεγαλύτερο (4^ο τεταρτημόριο) είχαν 80% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν αρτηριακή υπέρταση. Η σχέση αυτή επιβεβαιωνόταν και με το λόγο των αρτηριών φλεβών ως συνεχή μεταβλητή με την αύξηση κατά 30% των υπέρτασιων για κάθε μείωση μίας τυπικής απόκλισης του λόγου (SD: 0,07) αρτηριών φλεβών¹³. Παρόμοια δεδομένα προκύπτουν και από την 7ετή παρακολούθηση ενός περισσότερου ηλικιωμένου υγιούς πληθυσμού (Rotterdam study- πληθυσμός >55 ετών) τα οποία έδειξαν ότι ο μειωμένος λόγος αρτηριών φλεβών και η στένωση των αρτηριών, τόσο στα νορμοτασιακά όσο και στα προϋπερτασιακά άτομα σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης, υποστηρίζοντας ότι η μέτρηση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς μπορεί να αποτελέσει στοιχείο πρόβλεψης και εκτί-

μησης του κινδύνου νοσηρότητας από αρτηριακή υπέρταση¹⁴.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και δημογραφικά και γενετικά χαρακτηριστικά

Τα στοιχεία για το αν τα ευρήματα αυτά διαφέρουν στους διάφορους πληθυσμούς και φυλές προέρχονται κυρίως από τη MESA –multiethnic study of Atherosclerosis–, μία επιδημιολογική έρευνα που μελέτησε το ρόλο των υποκλινικών δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε 6237 λευκούς, αφροαμερικάνους, ισπανούς και κινέζους αμερικάνους, ηλικίας 45-84 ετών, Παρόλο που από τα αποτελέσματα της MESA study δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων φυλών η σχέση μεταξύ της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και της αρτηριακής υπέρτασης ήταν στατιστικά σημαντική μόνο μεταξύ των λευκών και όχι μεταξύ των αφροαμερικάνων ή των κινέζων που συμμετείχαν στη μελέτη. Για τα αποτελέσματα αυτά ενδέχεται να ευθύνεται το μικρότερο δείγμα τους στον υπό μελέτη πληθυσμό¹⁵, ή ακόμη και το διαφορετικό χρώμα της ίριδας των συμμετεχόντων. Σύμφωνα με περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων τόσο της MESA όσο και της Blue Mountains Eye study η απόχρωση της ίριδας ενδέχεται να επηρεάζει τα ειδικά λογιστικά ανάλυσης που χρησιμοποιούνται και να βγάζει ψευδώς μεγαλύτερη διάμετρο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς στα άτομα με σκούρη ίριδα ανεξαρτήτως εθνικότητας και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁶.

Ο Lee και οι συνεργάτες του ήταν από τους πρώτους που διαπίστωσαν ότι η διάμετρος των αγγείων του αμφιβληστροειδή είχε μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ συγγενικών προσώπων θέτοντας το ερώτημα αν το γονιδίωμα μπορεί να αποτελεί τη βάση της κατασκευής των αγγείων αυτών¹⁷. Ο Xing, αναλύοντας στη συνέχεια, το γενετικό υλικό από τον ίδιο πληθυσμό (Beaver Dam Eye Study), απόδειξε την παραπάνω υπόθεση, σχετίζοντας τη διάμετρο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με περαιτέρω γονιδιακές θέσεις. Οι θέσεις αυτές μάλιστα έχουν συσχετισθεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αγγειογένεση και τη φλεγμονή ή ακόμη και με την ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα¹⁸.

Είναι εύλογο να υπάρχει συσχέτιση της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με την ηλικία. Η ανάλυση των δεδομένων της Beaver Dam Eye Study έδειξε ότι η σχέση της διαμέτρου των αρ-

τηριών ήταν σταθερά αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία, με μείωση της διαμέτρου τους 2,1 μm ανά αύξηση της ηλικίας, ανά 10 έτη. Η μεγαλύτερη σκλήρυνση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς στις μεγαλύτερες ηλικίες, είναι πιθανό να ευθύνεται για την καλύτερη συσχέτιση της διαμέτρου των αρτηριών με την αρτηριακή υπέρταση στις μικρότερες ηλικίες, όπου η γενικευμένη αρτηριοσκλήρυνση δεν έχει ακόμα εγκατασταθεί¹¹.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Η πιο συνεπής και ισχυρή σχέση της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αφορά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα αποτελέσματα μίας μετανάλυσης που δημοσιεύτηκε πρόσφατα (37 μελέτες, 63.000 ασθενείς) έδειξε ότι τα άτομα με υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθουν κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο τόνισε την ανάγκη να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες για να αναδειξουν αφενός ποιες είναι τελικά οι βλάβες του αμφιβληστροειδούς που σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων και αφετέρου αν οι συσχετίσεις αυτές ισχύουν και για τους δύο τύπους (αιμορραγικών και ισχαιμικών) εγκεφαλικών επεισοδίων. Μειονέκτημα της μετανάλυσης ήταν η μεγάλη ετερογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Τα αποτελέσματα ωστόσο έδειξαν ότι με την αυξημένη επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σχετίζονταν το αυξημένο εύρος των φλεβών, οριακά ο μειωμένος λόγος αρτηριών φλεβών (RR1,4, CI 95% 0,9-2,0) και όχι η αρτηριακή στένωση¹⁹.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, στεφανιαία νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια

Περισσότερο αμφιλεγόμενη φαίνεται να είναι η σχέση της ΥΑ με την κυκλοφορία στα στεφανιαία αγγεία. Αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα ανάλογα με το είδος και τον πληθυσμό της μελέτης κάποιες έρευνες έχουν συσχετίσει την ΥΑ με σημεία ισχαιμίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, με το βαθμό της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών και με την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου⁶. Τα στοιχεία από τη National Health Examination Survey (NHANES), έδειξαν ότι τα άτομα με γενικευμένη στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροει-

δούς είχαν 2 με 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικά αγγεία αμφιβληστροειδούς²⁰. Μία προοπτική μελέτη σε 560 άνδρες με αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία έδειξε ότι η παρουσία της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σχετιζόταν με το διπλασιασμό του κινδύνου για κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα (RR, 2.1; 95 % CI, 1,0-4,2), ενώ η παρουσία τοπικής ή γενικευμένης στένωσης των αρτηριών προέβλεπε περίπου τον τριπλασιασμό αυτών των συμβαμάτων²¹. Ωστόσο η Aric, η μελέτη με το μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων (9648 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 45-64 ετών) έδειξε ότι η γενικευμένη στένωση των αμφιβληστροειδικών αρτηριών σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο μόνο στις γυναίκες (RR 2,2; CI 95% 1,0-4,6), και όχι στους άνδρες (RR 1.1; CI 95% 0.7-1.8)²².

Η ίδια μελέτη ανέφερε επίσης ότι μετά τη στάθμιση για τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου τα άτομα με αιμορραγίες, μικροανευρύσματα και εξιδρώματα είχαν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια από τον αντίστοιχο πληθυσμό χωρίς υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια (RR 1,96; 95% CI 1,52-2,56). Παρόμοια ευρήματα, για τη διερεύνηση της σχέσης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, έδειξε και η ανάλυση των 4593 ατόμων, χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, που συμμετείχαν στη MESA study. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι η γενικευμένη στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς και η παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας συσχετίζονταν ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες κινδύνου με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ), όπως αυτή υπολογίζονταν με εικόνες από μαγνητική τομογραφία. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ΥΑΚ είχε και η μεγαλύτερη διάμετρος των φλεβών, υπόθεση όμως που ίσχυε και πάλι μόνο για τις γυναίκες²³.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτες έχουν δείξει ότι ανεξάρτητα με την αρτηριακή πίεση, η στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς σχετίζεται με τη νεφρική δυσλειτουργία και την εγκατάσταση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας^{24,25}. Η ανάλυση των δεδομένων από την Singapore Prospective Study (SP2) έδειξε

ότι, τουλάχιστον σε ενήλικες ασιάτες, τόσο η αρτηριακή υπέρταση όσο και η γενικευμένη στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αλλά και έχουν σημαντικά αθροιστικό αποτέλεσμα όταν συνυπάρχουν με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου εγκατάστασης της νεφρικής δυσλειτουργίας προτείνοντας ότι η μικροαγγειοπάθεια είναι ο κύριος παράγοντας στην παθογένεση της νεφρικής ανεπάρκειας στα άτομα με αρτηριακή υπέρταση²⁶.

Η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει σχετιστεί και με άλλους υποκλινικούς δείκτες προσδιορισμού της βλάβης των οργάνων στόχων από την υπέρταση όπως είναι η μικροαλβουμινουρία²⁷, η επασβέσωση των στεφανιαίων αγγείων²⁸, η αγγειακή ερήμωση και η αυξημένη αορτική σκλήρυνση²⁹.

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν ότι οι βλάβες που προκαλεί η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι αναστρέψιμες και μπορούν να υποχωρήσουν με την επιτυχημένη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Από επιδημιολογικά δεδομένα η ανάλυση των στοιχείων από τη Beaver Dam Study⁷ έδειξε έμμεσα την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, βρίσκοντας ότι ο επιπολασμός της ΥΑ, παρά τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, ήταν μεγαλύτερος στους αρρυθμιστους υπερτασικούς παρά σε αυτούς που είχαν ικανοποιητική ρύθμιση. Ωστόσο λίγες είναι και οι μελέτες που συγκρίνουν την ενδεχόμενη διαφορετική δράση που μπορούν να έχουν τα αντιυπερτασικά φάρμακα, χωρίς να έχει διευκρινιστεί αν η υποχώρηση των ευρημάτων της ΥΑ οφείλεται τελικά στις πλειοτροπικές δράσεις ορισμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς ή είναι αποτέλεσμα αποκλειστικά της μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Μια μικρή μελέτη με 28 ασθενείς με ήπια αρτηριακή υπέρταση έδειξε ότι η αγωγή για 26 εβδομάδες με εναλαπρίλη μείωσε στατιστικά σημαντικά τη θόλωση του τοιχώματος των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς σε αντίθεση με την αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη η οποία δεν είχε καμία επίδραση³⁰. Από τις μεγάλες πολυκεντρικές, διπλές τυφλές μελέτες, στοιχεία για την επίδραση της αντιυπερ-

τασικής αγωγής στην ΥΑ έχουμε από την ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Τα αποτελέσματα της (συνολικά σε 700 ασθενείς) έδειξαν ότι στο τέλος της μελέτης ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και των άλλων παραγόντων κινδύνου, η ομάδα που ως βασική αγωγή λάμβανε αμλοδιπίνη είχε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο λόγο διαμέτρου αρτηριών –φλεβών σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε ατενολόλη. Ωστόσο, οι μετρήσεις έγιναν σε προχωρημένο στάδιο της μελέτης, με αποτέλεσμα να μην γνωρίζουμε αν τα άτομα που συμμετείχαν στις δύο ομάδες είχαν διαφορετικά ποσοστά υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την τυχαιοποίησή τους³¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τη συσχέτιση όλων των σταδίων της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη βλάβη των οργάνων στόχων, μόνο η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου III και IV υπολογίζεται ως βλάβη οργάνων στόχων και αναφέρεται στις διεθνείς οδηγίες. Ωστόσο οι βλάβες αυτές αποτελούν ένα μικρό ποσοστό (1,5-2,5% στις περισσότερες μελέτες)³² και χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την πιθανή προγνωστική τους αξία στον αλγόριθμο του καρδιαγγειακού κινδύνου, ειδικότερα μάλιστα στο γυναικείο πληθυσμό³³, όπου ο ρόλος της αμφιβληστροειδοπάθειας, ως προγνωστικός δείκτης καρδιακών συμβαμάτων, φαίνεται με τα μέχρι τώρα δεδομένα να τεκμηριώνεται καλύτερα.

SUMMARY

Triantafyllou A, Douma S. Hypertensive retinopathy. Correlations with blood pressure and cardiovascular disease. Arterial Hypertension 2010; 19: 68-76.

Investigation of the microcirculation structures is essential for a proper understanding of the pathophysiological pathways lying under hypertension and cardiovascular diseases. Arterial hypertension may affect the eye in multiple ways. Hypertensive retinopathy refers to the microvascular alterations of the retina that develop in response to raised blood pressure. There are currently new available methods which use advanced retinal photographic imaging techniques and computer-assisted image analysis to measure and qua-

ntify non-invasively variations and abnormalities in the retinal vasculature. According to recent large epidemiological studies, hypertensive retinopathy signs are associated with blood pressure and specific target organ damages, indicating that evaluation of retinal blood vessels could serve as a cardiovascular risk predictor of great value. The purpose of this review is to present available data regarding the role of hypertensive retinopathy in relation to blood pressure and cardiovascular disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(12): 1646-54.
- Schmieder RE. Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodeling in arterial hypertension. *Hypertension* 2008; 51(1): 43-4.
- Wong TY, McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; 25(3): 195-204.
- Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268(6): 336-45.
- Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425-35.
- Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull* 2005; 73-74: 57-70.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(1): 92-8.
- Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150(3): 263-70.
- Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(9): 1007-13.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(7): 2900-4.
- Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(11): 4644-50.
- Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(7): 2129-34.
- 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.
- Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006; 47(2): 189-94.
- Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 27(12): 2386-93.
- Rochtchina E, Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Mitchell P. Ethnic variability in retinal vessel caliber: a potential source of measurement error from ocular pigmentation?—the Sydney Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(4): 1362-6.
- Lee KE, Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Familial aggregation of retinal vessel caliber in the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11): 3929-33.
- Xing C, Klein BE, Klein R, Jun G, Lee KE, Iyengar SK. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension* 2006; 47(4): 797-802.
- Doubal FN, Hokke PE, Wardlaw JM. Retinal microvascular abnormalities and stroke: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(2): 158-65.
- Gillum RF. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 122(1 Pt 1): 262-3.
- 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(9): 1002-6.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287(9): 1153-9.
- Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(1): 48-55.
- Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2469-76.
- Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 214-24.
- Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, Lee J, Sun C, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens* 2009.
- Ebinc H, Ebinc FA, Ozkurt ZN. Relationship of early hypertensive retinopathy to inflammation markers and microalbuminuria in hypertensive patients with regulated blood pressure. *Saudi Med J* 2007; 28(3): 472-3.

28. Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2008; 167(1): 51-8.
29. Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FM, Macura KJ, et al. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2007; 50(4): 617-22.
30. Pose-Reino A, Rodriguez-Fernandez M, Hayik B, Gomez-Ulla F, Carrera-Nouche MJ, Gude-Sampedro F, et al. Regression of alterations in retinal microcirculation following treatment for arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(8): 590-5.
31. Thom S, Stettler C, Stanton A, Witt N, Tapp R, Chaturvedi N, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on the retinal microcirculation: an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension* 2009; 54(2): 405-8.
32. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2095-102.
33. McClintic BR, McClintic JI, Bisognano JD, Block RC. The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review. *Am J Med* 2010; 123(4): 374-7.