

Wymiary tętniczek i żyłek siatkówki u chorych na nadciśnienie tętnicze

The size of retinal arterioles and venules in hypertensive patients

Summary

Background Narrowing of small arteries and arterioles and increase of peripheral resistance are the characteristics of arterial hypertension.

The aim of the study to comparatively evaluate retinal arterioles and venules width in patients with arterial hypertension and clinically healthy subjects as well as to analyse the relation between the width of retinal vasculature and selected haemodynamic parameters.

Material and methods The examinations were performed in 98 subjects divided into two groups: group I — 49 patients, aged 57.3 ± 10.3 years, with mild and moderate arterial hypertension and group II — 49 clinically healthy subjects, aged 51.8 ± 8.6 years. The duration of hypertension was (group I) 5.1 ± 2.1 years. The patients were administered angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. The examination methods included: clinical examinations with traditional method of arterial pressure measurement, laboratory investigations, ophthalmological examination qualifying and estimating retinal vessels with the use of fundus camera Topcon TRC NWt SF digital archives system and image data base Imagenet 2000. The mean was calculated from four measurements of retinal arterioles and venules of the right and left eye.

Results The width of retinal arterioles in hypertensive patients was statistically significantly smaller than in subjects from the control group ($86.77 \pm 8.55 \mu\text{m}$ v. $92.29 \pm 12.83 \mu\text{m}$; $p = 0.0221$), whereas the width of venules did not differ between the investigated groups. The ratio of the arteriole-to-venule width was statistically significantly lower in the examined group as compared to the controls (0.72 ± 0.09 v. 0.78 ± 0.08 ; $p = 0.000$). In the multiple correlation analysis, in the group of hypertensive patients, taking into consideration age and other selected factors of cardiovascular risk (gender, BMI, serum level of glucose, total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol, triglycerides, CRP and value of glomerular filtration rate), a statistically significant negative correlation was observed between systolic, diastolic and mean arterial blood pressure, pulse pressure and the width of retinal arterioles and the retinal arteriole-to-venule ratio, but positive correlation with the width of retinal venules. From among cardiovascular risk factors only age had a significant influence on the width of retinal vessels.

Conclusions The following are observed in patients with arterial hypertension compared to clinically healthy subjects:

1. Decrease of the width of retinal arterioles and the A/V ratio.
2. Negative correlation between the value of systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and pulse pressure, and retinal arterioles, and arteriole-to-venule ratio, whereas positive correlation between pressure parameters and retinal venules width.

key words: retinal vessels, hypertension, cardiovascular risk factors

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 2, pages 83–92.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Aleksander Goch
Klinika Kardiologii i Kardiologii
10. Wojskowy Szpital Kliniczny
ul. Powstańców Warszawy 5, 85–681 Bydgoszcz
tel.: (52) 378–70–31, faks: (52) 378–71–35
e-mail: Kardiologia@10wsk.mil.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Rozszerzona diagnostyka u chorych na nadciśnienie tętnicze obejmuje między innymi badania dna oka. Powszechnie stosowana 4-stopniowa skala zmian opisana przez Keitha i wsp. [1], zmodyfikowana przez Scheie [2], dla oceny stopnia zmian naczyniowych i stratyfikacji ryzyka wydaje się niewystarczająca w praktyce klinicznej.

Zmiany naczyniowe dna oka I i II stopnia nie zawsze są związane z ciężkością nadciśnienia [3, 4]. Wprowadzone w ostatnich latach techniki komputerowe oceny zdjęć naczyń siatkówki pozwalają obiektywnie ocenić grubość ściany naczyniowej oraz wymiary światła tętniczek i żyłek siatkówki.

Struktura i funkcja mikrokrążenia u chorych na nadciśnienie tętnicze mogą być zmienione w wyniku: 1) nieprawidłowych mechanizmów regulacji napięcia ściany naczyniowej (wzrost odpowiedzi zwężającej i/lub zmniejszenie odpowiedzi naczyniorozszerzającej), 2) anatomicznych zmian w strukturze prekapilarnych naczyń i 3) zmiany budowy mikrokrążenia. Współdziałanie tych czynników może wykazywać różnice w poszczególnych obrazach unaczynienia oraz formach i postaciach nadciśnienia [5].

Wzrost oporu obwodowego zlokalizowany w małych tętnicach (wymiar 150–300 μm) i tętniczkach (wymiar 10–150 μm) jest odpowiedzialny za wzrost ciśnienia tętniczego [6, 7]. W odpowiedzi na wzrost ciśnienia może wzrastać napięcie tętniczek w procesie autoregulacji, co prowadzi do uogólnionego zwężenia tętniczek. Utrzymujące się podwyższone ciśnienie tętnicze może prowadzić do pogrubienia błony wewnętrznej, hialinizacji błony środkowej, tym samym redukując wymiar wewnętrzny tętnic i tętniczek oraz przyspieszając rozwój zmian narządowych. Do zmian mikronaczyniowych siatkówki obserwowanych wcześniej w przebiegu nadciśnienia tętniczego należą: zwężenie tętniczek siatkówki i miejscowe przewężenia tętniczo-żyłne [8].

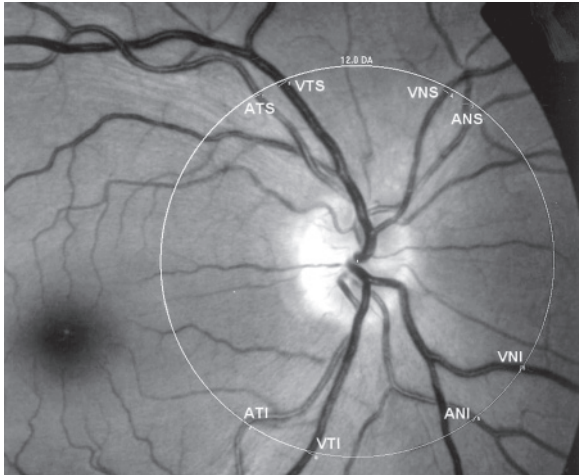
Celem podjętych badań była ocena porównawcza szerokości tętniczek i żyłek siatkówki, stosunku szerokości tętniczek do żyłek u chorych na nadciśnienie tętnicze i osób klinicznie zdrowych oraz analiza zależności między szerokością naczyń siatkówki a wybranymi parametrami hemodynamicznymi i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 98 osób podzielonych na dwie grupy. Grupę I (badaną) stanowiło 49 osób (27 mężczyzn i 22 kobiety) w wieku 32–64 lat (średnio 57,3 \pm 10,3 roku) z łagodnym i umiarkowanym

pierwotnym nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym w warunkach szpitalnych w okresie 2–9 lat (średnio 5,1 \pm 2,1 roku) przed zakwalifikowaniem do badań. Grupę II (kontrolną) stanowiło 49 osób (24 mężczyzn i 25 kobiet) w wieku 27–74 lat (średnio 51,8 \pm 8,6 roku). U osób z grupy badanej poza zaleconym leczeniem niefarmakologicznym stosowano stałe ambulatoryjne leczenie farmakologiczne; w ciągu ostatnich 3 miesięcy otrzymywały perindopril w dawce 10 mg/d., amlodipinę 5–10 mg/d., simwastatynę 29 (59,2%) chorych w dawce 10–20 mg/d. i kwas acetylosalicylowy — 28 (57,7%) chorych w dawce 75 mg/d. W grupie kontrolnej 14 (28,6%) osób zażywało kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d.

Przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, badanie radiologiczne klatki piersiowej i elektrokardiograficzne oraz badania laboratoryjne (morfologia krwi, OB, badania moczu, stężenia w surowicy sodu i potasu, chlorków, glukozy, mocznika i kreatyniny, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL, triglicerydów, białka C-reaktywnego) i ocenę filtracji kłębuszkowej według wzoru Cockcrofta-Gaulta [9]. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonano metodą tradycyjną za pomocą sfigmomanometru rtęciowego u osób w pozycji siedzącej, po 10 min odpoczynku, 3-krotnie w odstępach 2–3 min. Średnią obliczono z 2 ostatnich pomiarów. Za wartość ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) przyjęto I ton Korotkowa, a za wartość ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) — V ton. Wartość średniego ciśnienia (MAP, *mean arterial pressure*) obliczono ze wzoru: $\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP})$, zaś za wartość ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) przyjęto różnicę między SBP a DBP. Badanie okulistyczne obejmowało wstępną ocenę (badanie ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, pomiar refrakcji oczu, badanie przezierności ośrodków optycznych, ocena stopnia zmian nadciśnieniowych wg Scheiego i zmian miażdżycowych naczyń siatkówki), która miała na celu zakwalifikowanie do dalszych badań. Do zobrazowania dna oka i oceny naczyń siatkówki wykorzystano funduskamerę Topcon TRC NW7SF z systemem do cyfrowej obróbki obrazu Imagenet 2000 firmy Topcon. Wszystkim pacjentom wykonywano po 2 zdjęcia każdego oka, kolorowe i z użyciem filtra światła czerwonego przy kącie pokrycia równym 50 i 45 stopni. Źrenice przed badaniem rozszerzano 1-procentowym roztworem Tropicamid WZF Polfa S.A. po uprzednim zmierzeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Po archiwizacji zdjęć w systemie IMAGENet 2000 przystępowano do ich analizy w tym systemie. Za pomocą funkcji analitycznych programu komputerowego wyznaczano koło wiel-



Rycina 1. Gałęzki tętnicy (A) i żyły (V) środkowej siatkówki: gałęzka skroniowa górna (ATS i VTS), gałęzka skroniowa dolna (ATI i VTI), gałęzka nosowa górna (ANS i VNS) i gałęzka nosowa dolna (ANI i VNI). Punkt przecięcia z okręgiem — miejsce pomiaru

Figure 1. Central retinal artery (A) and vein (V) branches: temporal superior (ATS and VTS), temporal inferior branch (ATI and VTI), nasal superior (ANS and VNS) and nasal inferior branch (ANI and VNI). Crossing point with the circle is the measurement site

kości 12 DA — równe 12 powierzchniom tarczy nerwu wzrokowego. Następnie, korzystając z funkcji „Pomiar”, pomiędzy ścianami tętnicy skroniowej górnej i dolnej, tętnicy nosowej górnej i dolnej oraz odpowiadających im jednoimiennych żył zakreślano linie prostopadłe do ściany naczynia odpowiadające jego szerokości. Pomiar odbywał się automatycznie i pojawiał się w górnej lewej części zdjęcia. Pomiaru te wykonywano na przebiegu wymienionych naczyń w 2 miejscach: na granicy tarczy nerwu wzrokowego oraz na linii przecięcia się naczyń z kołem wyznaczającym obszar 12 DA (ryc. 1). Obliczano średnią z 4 pomiarów tętniczek i żyłek oka prawego i lewego.

Do badań nie kwalifikowano osób z wadami zastawkowymi, kardiomiopatiami, niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), migotaniem przedsionków, po przebytych zawałach serca, po przebytych zaburzeniach krążenia mózgowego, z kolagenozami, zaburzeniami elektrolitowymi oraz chorobami wątroby i niewydolnością nerek. Nie kwalifikowano również osób z wadą wzroku powyżej 8 D, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło powyżej 30 mm Hg, osób, u których przezierność ośrodków optycznych uniemożliwiała lub w znacznym stopniu ograniczała bezpośrednią ocenę dna oka (osoby z III i IV stopniem przezierności), oraz osób z III i IV stopniem zmian nadciśnieniowych, zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi oraz chorych na cukrzycę. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Nr RNN/620/09/KB).

Analiza statystyczna

Zmienne ilościowe przedstawiono, podając wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego. Do porównania analizowanych grup z punktu widzenia zmiennych mierzalnych wykorzystano test t-Studenta dla 2 średnich (jeżeli rozkład badanej zmiennej w obu grupach był normalny) lub nieparametryczny test U Manna-Whitneya, jeśli rozkład zmiennej chociaż w jednej grupie nie był normalny. Normalność oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka.

We wszystkich przypadkach za graniczny poziom istotności przyjęto wartość równą 0,05. Dla określenia związku (korelacji) między tętniczkami i żyłkami siatkówki oraz między stosunkiem tętniczek siatkówki do żyłek a badanymi parametrami hemodynamicznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi obliczono współczynnik korelacji Pearsona (gdy obie cechy podlegały rozkładowi normalnemu) lub Spearmana (gdy przynajmniej jedna cecha miała rozkład różny od normalnego). W celu oszacowania niezależnego wpływu parametrów ciśnieniowych, klinicznych i laboratoryjnych na wymiary tętniczek i żyłek siatkówki oraz stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej. Do gromadzenia danych oraz wykonania wstępnych obliczeń wykorzystano arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel z pakietu Microsoft Office 2000, a analizy statystycznych dokonano przy użyciu programu Statistica PL 7.

Wyniki

W grupie badanej (chorzy na nadciśnienie tętnicze) u 23 (47,0%) osób rozpoznano stabilną dławicę piersiową, zaś u osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono istotnych odchyleń w badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Ponadto osoby z grupy badanej były starsze niż osoby z grupy kontrolnej ($57,3 \pm 10,3$ v. $51,8 \pm 8,6$ roku; $p < 0,0059$). Stosunek kobiet do mężczyzn, wzrost, masa ciała, odsetek palących tytoń nie różniły się między badanymi grupami. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był istotnie większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosił odpowiednio $28,4 \pm 4,1$ v. $26,8 \pm 1,67$ kg/m²; $p < 0,0106$. Również wartości SBP, DBP, MAP i PP były wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast częstość akcji serca nie różniła się między badanymi grupami (tab. I).

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej i badaniu elektrokardiograficznym nie stwierdzono istotnych odchyleń w grupie kontrolnej, zaś w grupie badanej stwierdzono powiększenie sylwetki ser-

Tabela I. Charakterystyka badanych grup. Grupa I — grupa badana, grupa II — grupa kontrolna; średnie arytmetyczne \pm standardowe odchylenia; n — liczba badanych; p — znamienność różnicy; ns — różnica statystycznie nieistotna

Table I. Characteristics of the examined subjects. The study group (group I) and the control group (group II). Arithmetical means \pm standard deviations, n — number of the examined, p — difference significance, ns — difference statistically insignificant

Parametry	Grupa I n = 49	Grupa II n = 49	p
Wiek (lata)	57,3 \pm 10,3	51,8 \pm 8,6	< 0,0059
Płeć (K/M) (%)	45/55	51/49	ns
Wzrost [cm]	169 \pm 6,81	171 \pm 6,38	ns
Masa ciała [kg]	81,4 \pm 13,45	78,5 \pm 6,77	ns
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,4 \pm 4,10	26,8 \pm 1,67	0,0106
Palenie tytoniu (%)	32,6	38,7	ns
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
Skurczowe	144 \pm 15,9	120 \pm 7,5	0,000
Rozkurczowe	85 \pm 12,0	76 \pm 6,9	0,000
Średnie	105 \pm 11,1	91 \pm 7,3	0,000
Ciśnienie tętna [mm Hg]	59 \pm 10,5	46 \pm 7,8	0,000
Częstość akcji serca/min	74 \pm 10,1	71 \pm 7,4	ns

ca u 37 (77,5%) osób oraz zmiany w zapisie EKG (pojedyncze pobudzenia nadkomorowe i/lub komorowe oraz obniżenie odcinka ST) u 33 (37,3%) osób.

W badaniach laboratoryjnych w grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe stężenie cholesterolu frakcji LDL (3,52 \pm 0,83 *v.* 3,08 \pm 0,53 mmol/l; $p < 0,002$), wyższe stężenie białka C-reaktywnego (2,75 \pm 1,94 *v.* 1,15 \pm 0,52 mg/l; $p < 0,001$), zaś niższą wartość filtracji kłębuszkowej (92 \pm 11,87 *v.* 106 \pm 6,94 ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Pozostałe badane parametry badań laboratoryjnych nie różniły się istotnie między grupami (tab. II). W grupie badanej w badaniu okulistycznym stwierdzono zmiany nadciśnieniowe dna oka II stopnia, zaś u osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono istotnych zmian dna oka.

Szerokość tętniczek i żyłek siatkówki obliczono dla każdej osoby jako średnią z 8 pomiarów (4 pomiary oka prawego i 4 pomiary oka lewego). Nie stwierdzono istotnych różnic w szerokości naczyń siatkówki oka lewego i prawego. Również szerokość naczyń nie wykazywała różnic między mężczyznami i kobietami zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej (tab. III). Natomiast szerokość tętniczek siatkówki była statystycznie istotnie mniejsza u osób z grupy badanej w porównaniu z szerokością tętniczek siatkówki osób z grupy kontrolnej (86,77 \pm 8,55 *v.* 92,29 \pm 12,83 μ m; $p < 0,0221$). Szerokość żyłek siatkówki nie różniła się

istotnie między badanymi grupami, zaś stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki był istotnie statystycznie mniejszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (0,72 \pm 0,09 *v.* 0,78 \pm 0,08; $p = 0,000$) (tab. IV, ryc. 2). Analiza regresji liniowej wykazała statystycznie znamiennej ujemną korelację między wartościami SBP, DBP, MAP i PP a szerokością tętniczek siatkówki i stosunkiem tętniczek do żyłek siatkówki, natomiast dodatnią korelację z szerokością żyłek siatkówki (tab. V). Dla oszacowania niezależności wpływu ciśnienia tętniczego na szerokość naczyń siatkówki przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej, uwzględniając wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek, płeć, palenie tytoniu, BMI, stężenie w surowicy glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL, triglicerydów, białka C-reaktywnego i wskaźników filtracji kłębuszkowej. Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że istotny wpływ na wymiary żyłek siatkówki ma wiek ($r = 0,2884$; $p = 0,047$). Po uwzględnieniu wieku, zależności między SBP, DBP, MAP i PP a szerokością tętniczek i żyłek siatkówki pozostawały nadal statystycznie istotne (tab. V).

W grupie kontrolnej jedynie SBP ujemnie korelowało z szerokością tętniczek siatkówki ($r = -0,2774$; $p = 0,047$); inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nie miały istotnego wpływu na obserwowaną zależność.

Tabela II. Badania laboratoryjne u osób z grupy badanej (grupa I) i z grupy kontrolnej (grupa II). Średnie arytmetyczne \pm standardowe odchylenia; p — znamienność różnicy, ns — różnica statystycznie nieistotna**Table II.** Laboratory investigations in the study group (group I) and in subjects from the control group (group II). Arithmetical means \pm standard deviations, p — difference significance, ns — difference statistically insignificant

Parametry	Grupa I n = 49	Grupa II n = 49	p
Hg [g/dl]	14,1 \pm 1,7	13,9 \pm 1,8	ns
RBC [mln/ml]	4,8 \pm 0,6	4,7 \pm 0,5	ns
WBC [tys./ml]	7,4 \pm 3,5	7,2 \pm 2,3	ns
PLT [tys./ml]	245 \pm 78,6	238 \pm 67,2	ns
HCT (%)	42,3 \pm 4,1	41,8 \pm 3,4	ns
Stężenie w surowicy:			
glukozy [mmol/l]	5,35 \pm 0,65	5,22	ns
sodu [mmol/l]	137,4 \pm 5,11	136,9 \pm 3,11	ns
potasu [mmol/l]	4,26 \pm 0,34	4,41 \pm 0,22	ns
cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,45 \pm 0,92	5,17 \pm 0,46	ns
cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,41 \pm 0,33	1,41 \pm 0,23	ns
cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,52 \pm 0,83	3,08 \pm 0,53	0,002
triglicerydów [mmol/l]	2,60 \pm 0,79	2,54 \pm 0,49	ns
białka C-reaktywnego [mg/l]	2,75 \pm 1,94	1,15 \pm 0,52	0,000
Aminotransferazy:			
Aspat [j./l]	23,6 \pm 11,8	21,9 \pm 6,94	ns
Alat [j./l]	29,4 \pm 14,7	26,8 \pm 5,36	ns
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ml/min/1,73 m ²]	92 \pm 11,87	106 \pm 6,94	0,000

Tabela III. Szerokość (μ m) tętniczek (A) i żyłek (V) oraz stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki (AVR) u mężczyzn (M) i kobiet (K) z grupy badanej (grupa I) i kontrolnej (grupa II). Średnie arytmetyczne \pm standardowe odchylenia; n — liczba badanych, p — znamienność różnicy, ns — różnica statystycznie nieistotna**Table III.** Width (μ m) of arterioles (A) and venules (V) and the retinal arterioles-to-venules ratio in men (M) and women (K) in the study group (group I) and the controls (group II). Arithmetical means \pm standard deviations, n — number of the examined, p — difference significance, ns — difference statistically insignificant

	Grupa I			Grupa II		
	M	K	p	M	K	p
A	85,85 \pm 8,73	87,99 \pm 8,39	ns	89,42 \pm 9,32	93,59 \pm 14,63	ns
V	123,48 \pm 12,46	119,94 \pm 10,29	ns	119,12 \pm 14,82	118,18 \pm 14,21	ns
AVR	0,71 \pm 0,09	0,74 \pm 0,07	ns	0,82 \pm 0,11	0,82 \pm 0,07	ns

Dyskusja

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdza się zmniejszenie szerokości tętniczek siatkówki, zmniejszenie wartości stosunku tętniczek do żyłek siatkówki (AVR, *arterioles-to-venules ratio*), zaś szerokość żyłek nie wykazy-

wała różnicy między badanymi grupami. Szerokość tętniczek siatkówki i AVR ujemnie korelowały z wartościami SBP, DBP, MAP i PP, natomiast szerokość żyłek siatkówki wykazała dodatnią korelację.

Zwężenie tętniczek i w mniejszym stopniu żyłek siatkówki oraz zmniejszoną wartość AVR u chorych na nadciśnienie tętnicze obserwowano zarówno w małych próbach klinicznych, jak i dużych badaniach

obejmujących kilka tysięcy osób. Pose-Reino i wsp. [10] stwierdzili u chorych na nadciśnienie tętnicze ujemną zależność między SBP i PP a szerokością tętniczek siatkówki i AVR. Ritt i wsp. [11] wykazali, że po uwzględnieniu znanych czynników ryzyka ser-

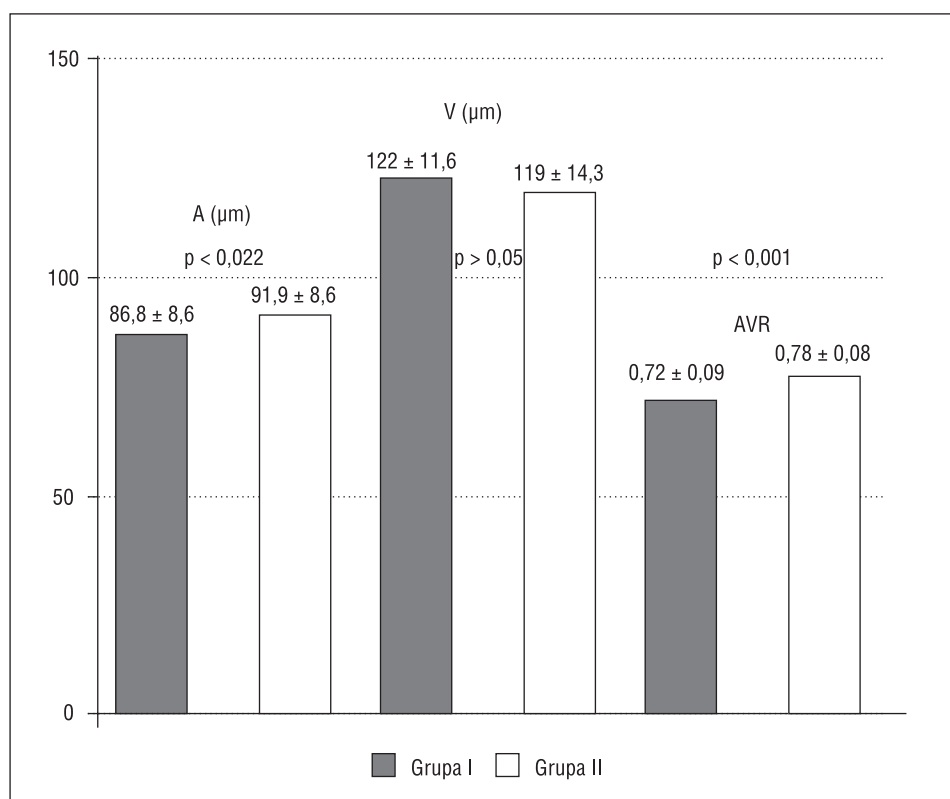
cowo-naczyniowego u chorych na nieleczone nadciśnienie tętnicze stosunek grubości ściany naczyniowej do światła naczynia korelował statystycznie istotnie z wartościami SBP i DBP.

W badaniu *The Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) uogólnione zwężenie tętniczek siatkówki było silnie związane nie tylko z aktualnymi wartościami ciśnienia tętniczego, lecz także z wartościami ciśnienia mierzonymi 3 lata i 6 lat przed badaniem wymiaru tętniczek, niezależnie od tego, czy badane osoby otrzymywały leczenie przeciwnadciśnieniowe, czy nie. Aktualne i wcześniejsze wartości ciśnienia ujemnie korelowały z wartościami AVR; ta zależność była bardziej zaznaczona w grupie młodszych osób [12]. W *Rotterdam Study*, obejmującym 5674 osoby w wieku 55 lat i starsze, stwierdzono, że wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna wymiar tętniczek siatkówki ulegał liniowemu zmniejszeniu, zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych. Obserwowano również liniowy spadek AVR, który był najsilniej zaznaczony u osób w wieku 55–60 lat. W przeciwieństwie do badań własnych obserwowano niewielki spadek wymiaru żyłek, jednakże po uwzględnieniu wieku ta tendencja była

Tabela IV. Szerokość (μm) tętniczek (A) i żyłek (V) oraz stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki (AVR) u osób z grupy badanej (grupa I) i kontrolnej (grupa II). Średnie arytmetyczne \pm standardowe odchylenia; n — liczba badanych, p — znamienność różnicy, ns — różnica statystycznie nieistotna

Table IV. The width (μm) of arterioles (A) and venules (V) and the ratio of the width of retinal arterioles-to-venules (AVR) in study group patients (group I) and the control group (group II). Arithmetical means \pm standard deviations, n — number of the examined, p — difference significance, ns — difference statistically insignificant

	Grupa I n = 49	Grupa II n = 49	p
A	86,77 \pm 8,55	92,29 \pm 12,83	< 0,0221
V	121,89 \pm 11,56	118,52 \pm 14,32	ns
AVR	0,72 \pm 0,09	0,78 \pm 0,08	< 0,0000



Rycina 2. Szerokość tętniczek (A) i żyłek (V) siatkówki oraz stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki (AVR) u chorych na nadciśnienie tętnicze (grupa I) i osób klinicznie zdrowych (grupa II). Średnie arytmetyczne \pm standardowe odchylenia; p — znamienność różnicy

Figure 2. The width of retinal arterioles (A) and venules (V) and arterioles-to-venules ratio (AVR) in hypertensive patients (group I) and in clinically healthy subjects (group II). Arithmetical means \pm standard deviations; p — difference significance

Tabela V. Współczynnik korelacji liniowej (r) w grupie badanej z uwzględnieniem wieku (b) między wartościami skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) i średniego (MAP) ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna (PP), częstością akcji serca/min (HR) a szerokością tętniczek (A) i żyłek (V) siatkówki oraz stosunkiem tętniczek do żyłek (AVR); n — liczba badanych, p — znamienność różnicy

Table V. Linear correlation coefficient (r) in the study group with the consideration of age (b) between the values of systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP) arterial pressure, pulse pressure (PP), heart rate/min (HR) and retinal arterioles (A) and venules (V) width and arterioles-to-venules ratio (AVR) n — number of the examined, p — difference significance

	$n = 49$	A	V	AVR
SBP	r	-0,5173	0,4880	-0,7945
	p	0,000	0,000	0,000
	β	-0,3692	0,2978	-0,0795
	p	0,008	0,028	0,437
DBP	r	-0,4204	0,2727	-0,5416
	p	0,004	0,031	0,000
	β	-0,3354	0,2665	-0,0386
	p	0,016	0,049	0,766
MAP	r	-0,4958	0,3859	-0,6928
	p	0,000	0,009	0,000
	β	-0,3679	0,3085	-0,0620
	p	0,009	0,032	0,577
PP	r	-0,3359	0,3518	-0,5489
	p	0,022	0,012	0,000
	β	-0,3237	0,3392	-0,0035
	p	0,032	0,019	0,9778
HR	r	-0,3212	0,2704	-0,4806
	p	0,026	0,055	0,004
	β	-0,2918	0,2616	0,0460
	p	0,053	0,060	0,730

mniej zaznaczona [13]. W *Blue Mountains Eye Study* (BMES) osoby bez cukrzycy z kontrolowanym, niekontrolowanym i nieleczonym nadciśnieniem tętniczym miały statystycznie istotnie bardziej zaznaczone objawy uogólnionego zwężenia tętniczek siatkówki niż osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Zwężenie tętniczek siatkówki było związane zarówno z aktualnymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i wartościami ciśnienia stwierdzonymi przed 5 laty i wykazywało ujemną zależność — podobnie jak szerokość żyłek oraz AVR — z wartościami SBP, DBP i MAP [14, 15]. Obserwowana w badaniach własnych dodatnia korelacja między wartościami ciśnienia tętniczego a szerokością żyłek siatkówki jest trudna do jednoznacznej interpretacji. Być może wiąże się z czasem trwania nadciśnienia i stosowanym leczeniem antagonistami wapnia.

W badaniach własnych nie stwierdzono również istotnego statystycznie wpływu wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na szerokość naczyń siatkówki. Natomiast w badaniu *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), obejmującym 5979 osób w wieku 55–84 lat, stwierdzono ujemną zależność między wartościami SBP i DBP a szerokością tętniczek i żyłek siatkówki oraz istotny wpływ na wymiary naczyń siatkówki czynników ryzyka, zwłaszcza czynników zapalnych [16]. W *Rotterdam Study* szerokość żyłek siatkówki była związana z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, zaś związek z szerokością tętniczek siatkówki był mniej zaznaczony [13]. Również w badaniach ARIC istotny wpływ na wymiary naczyń siatkówki miały: BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, markery zapalenia i czynniki hemostatyczne, natomiast nie wykazano wpływu stężenia cholesterolu [12]. W badaniach własnych, podobnie jak w badaniach innych autorów [15], stwierdzono statystycznie znamienne wpływ wieku na naczynia siatkówki. Jednakże po uwzględnieniu wieku, SBP, DBP, MAP i PP statystycznie znamienne korelowały z wymiarami tętniczek i żyłek siatkówki.

Zwężenie małych tętnic i tętniczek oraz wzrost oporu obwodowego są klasycznymi cechami nadciśnienia tętniczego. Nadal nie ma konsensusu w kwestii, czy redukcja światła małych tętnic i tętniczek jest mechanizmem adaptacyjnym dla podwyższonego ciśnienia, czy też czynnikiem patogenetycznym w rozwoju nadciśnienia [17]. Według Staesena i wsp. [18] pierwotną rolę w rozwoju nadciśnienia należy przypisać zaburzeniu hemostazy sodu, prowadzącemu do zatrzymania płynów, wzrostu pojemności wyrzutowej serca i ciśnienia tętniczego. Zgodnie z tą hipotezą, patofizjologiczne i morfologiczne zmiany w krążeniu obwodowym występują jako wtórna reakcja adaptacyjna. Jednakże w badaniach doświadczalnych wykazano, że szczury ze spontanicznym nadciśnieniem miały mniejszą średnicę tętniczek w porównaniu ze szczurami z grupy kontrolnej przed rozwojem nadciśnienia [19]. U zdrowych dzieci w wieku 6–8 lat stwierdzono związek między wysokością ciśnienia i zwężeniem tętniczek siatkówki [20]. Również w badaniach u młodych osób z rodzinną predyspozycją do nadciśnienia wykazano zwężenie tętniczek w okresie przednadciśnieniowym [21].

Stosunek wymiaru tętniczek do żyłek (AVR) jest uznawany za wskaźnik uogólnionego zwężenia tętniczek. Wong i wsp. [22] wykazali, że u osób nor-

motensyjnych z najniższym AVR ryzyko rozwoju nadciśnienia w 3-letniej obserwacji było istotnie większe. Również w prospektywnych badaniach kohortowych wykazano, że osoby, u których rozwinęło się nadciśnienie tętnicze w 10-letniej obserwacji, miały niższą wyjściową wartość wskaźnika AVR i mniejszą średnicę tętniczek siatkówki w porównaniu z osobami, u których nie występowało nadciśnienie tętnicze. U osób z najniższym kwartylem AVR ryzyko nadciśnienia było 3-krotnie większe w porównaniu z osobami o najwyższym kwartylem AVR. Średnica żyłek nie miała istotnego wpływu na rozwój nadciśnienia [23]. Również w *Rotterdam Study* zwężenie tętniczek siatkówki było związane z rozwojem nadciśnienia. Każde zmniejszenie AVR o standardowe odchylenie wiązało się ze wzrostem ryzyka nadciśnienia o 24% [24]. W badaniach BMES zwężenie tętniczek było silniej związane z ryzykiem rozwoju nadciśnienia niż AVR. W grupie osób starszych z uogólnionym zwężeniem tętniczek siatkówki ryzyko rozwoju ciężkiego nadciśnienia tętniczego w 5-letniej obserwacji było 2,6 razy większe niż u osób bez zwężenia [25].

Zwężenie tętniczek siatkówki i inne zmiany mikrokrążenia w siatkówce mogą być najwcześniejszą formą lub odbiciem zmian narządowych w przebiegu nadciśnienia [26]. Wong i wsp. [27] w czasie 10-letniej obserwacji stwierdzili, że nieprawidłowości tętniczek siatkówki były związane ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w młodszych grupach wiekowych: zaobserwowano 2,7-krotny wzrost ryzyka śmiertelności przy ogniskowych zwężeniach tętniczek siatkówki i 1,8-krotny oraz 1,9-krotny wzrost śmiertelności odpowiednio przy przewężeniach tętniczo-żylnych i uogólnionych zwężeniach tętniczek. Natomiast w grupie osób starszych wykazano, że większa średnica żyłek siatkówki była niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W czasie 5 lat obserwacji stwierdzono 3-krotny wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca i 2,2-krotny wzrost ryzyka udaru mózgu. Również mniejsza średnica tętniczek siatkówki była związana z 2-krotnym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, natomiast nie miała wpływu na wystąpienie udaru mózgu [28]. W prospektywnym badaniu *Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial* (LRCCPPT), obejmującym 560 osób w średnim wieku z nadciśnieniem, hiperlipidemią i retinopatią nadciśnieniową, stwierdzono, że uogólnione i ogniskowe zwężenie tętniczek siatkówki było związane z prawie 3-krotnym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w czasie 7,8-letniej obserwacji [29].

W badaniach ARIC nieprawidłowości mikrokrążenia w siatkówce były predyktorem wystąpienia incydentu choroby niedokrwiennej serca u kobiet [30] oraz udaru mózgu u mężczyzn i kobiet w okresie do 3 lat [31], niezależnie od ciśnienia tętniczego, cukrzycy i innych czynników ryzyka. Powyższe obserwacje wskazują, że precyzyjna ocena mikronaczyń siatkówki może dostarczyć niezależnych informacji o zagrożeniu sercowo-naczyniowym.

Wnioski

U chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami klinicznie zdrowymi stwierdza się statystycznie znamienne:

- zmniejszenie szerokości tętniczek siatkówki i stosunku tętniczek do żyłek siatkówki;
- ujemną korelację między wartościami SBP, DBP, MAP i PP a szerokością tętniczek siatkówki i stosunkiem tętniczek do żyłek siatkówki, zaś dodatnią korelację między parametrami ciśnieniowymi a szerokością żyłek siatkówki.

Streszczenie

Wstęp Zwężenie małych tętnic i tętniczek oraz wzrost oporu obwodowego są cechami nadciśnienia tętniczego. Celem podjętych badań była ocena porównawcza szerokości tętniczek i żyłek siatkówki u chorych na nadciśnienie tętnicze i osób klinicznie zdrowych oraz analiza zależności między szerokością naczyń siatkówki a wybranymi parametrami hemodynamicznymi.

Materiał i metody Badania przeprowadzono u 98 osób podzielonych na dwie grupy: grupa I — 49 osób z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w wieku $57,3 \pm 10,3$ roku, grupa II — 49 osób klinicznie zdrowych w wieku $51,8 \pm 8,6$ roku. Czas trwania nadciśnienia (grupa I) wynosił $5,1 \pm 2,1$ roku. Chorzy otrzymywali w leczeniu inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia. Metody badań obejmowały badania kliniczne z tradycyjnym pomiarem ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne oraz badanie okulistyczne z oceną dna oka przy wykorzystaniu aparatu do analizy siatkówki Topcon TRC-NWtSF z systemem cyfrowej archiwizacji i obróbki obrazu Imagent 2000. Średnie wartości były obliczane z 4 pomiarów tętniczek i żyłek prawego i lewego oka.

Wyniki Szerokość tętniczek siatkówki u chorych na nadciśnienie tętnicze była statystycznie istotnie mniej-

sza niż w grupie kontrolnej ($86,77 \pm 8,55$ v. $92,29 \pm 12,83$ μm ; $p = 0,0221$), zaś szerokość żyłek nie różniła się między badanymi grupami. Stosunek szerokości tętniczek do żyłek siatkówki był wysoce statystycznie mniejszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($0,72 \pm 0,09$ v. $0,78 \pm 0,8$; $p = 0,000$). W analizie korelacji wielokrotnej uwzględniającej wiek i inne wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (płeć, BMI, stężenie w surowicy glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL, triglicerydów, białka C-reaktywnego oraz wielkość filtracji kłębuszkowej) w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono statystycznie znamiennej ujemną korelację między wartościami SBP, DBP, MAP i PP a szerokością tętniczek siatkówki i stosunkiem szerokości tętniczek do żyłek siatkówki, zaś dodatnią korelację z szerokością żyłek siatkówki. Na szerokość naczyń siatkówki spośród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego istotny wpływ miał jedynie wiek.

Wnioski U chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami klinicznie zdrowymi stwierdza się: 1) zmniejszenie szerokości tętniczek i stosunku tętniczek do żyłek siatkówki, 2) ujemną korelację między wartościami SBP, DBP, MAP i PP a szerokością tętniczek siatkówki i stosunkiem tętniczek do żyłek siatkówki, zaś dodatnią korelację między parametrami ciśnieniowymi a szerokością żyłek siatkówki.

słowa kluczowe: naczynia siatkówki, nadciśnienie, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 2, strony 83–92.

Piśmiennictwo

- Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.* 1974; 268: 336–345.
- Scheie H.G. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch. Ophthalmol.* 1953; 49: 117–138.
- Cuspidi C., Salerno M., Salerno D. i wsp. High Prevalence of Retinal Vascular Changes in Never-treated Essential Hypertensives: An Inter- and Intra-observer Reproducibility Study with Non-mydratric Retinography. *Blood Pressure* 2004; 13: 25–30.
- Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2310–2317.
- Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735–740.
- Bock K.D. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984; 6 (supl. III): III 158–III 162.
- Greene A., Tonellato P.J., Lui J. i wsp. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1989; 256: H126–H131.
- Tso M.O., Jampol L.M. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1132–1145.
- Poggio E.D., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall P.M. Performance of the modification of diet in renal disease and of Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 459–466.
- Pose-Reino A., Rodriguez-Fernandez M., Hayik B. i wsp. Regression of alterations in retinal microcirculation following treatment for arterial hypertension. *J. Clin. Hypertens. Greenwich* 2006; 8: 590–595.
- Ritt M., Harazny J.M., Ott C. i wsp. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1427–1434.
- Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. i wsp. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 263–270.
- Ikram M.K., de Jong F.J., Vingerling J.R. i wsp. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 2129–2134.
- Leung H., Wang J.J., Rochtchina E. i wsp. Impact of current and past blood pressure of retinal arteriolar diameter in an older population. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1543–1549.
- Wang J.J., Mitchell P., Leung H. i wsp. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003; 42: 534–541.
- Wong T.Y., Islam F.M.A., Klein R. i wsp. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: The Multi-Ethnic Study of Arteriosclerosis (MESA). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 2341–2350.
- Mulvany M.J. Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension. *Hypertension* 1991; 18 (supl. 3): I 52–I 57.
- Staesen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629–1641.
- Norrelund H., Christensen K.L., Samani N.J. i wsp. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 301–308.
- Mitchell P., Cheung N., de Haseth K. i wsp. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007; 49: 1156–1162.
- Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. i wsp. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873–1879.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. i wsp. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 248–255.
- Wong T.Y., Shanker A., Klein R. i wsp. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004; 329: 79–83.
- Ikram M.K., Witteman J.C.M., Vingerling J.R. i wsp. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Rotterdam Study. *Hypertension* 2006; 47: 189–194.
- Smith W., Wang J.J., Wong T.Y. i wsp. Retinal arteriolar narrowing in associated with 5-year incident severe hypertension: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004; 44: 442–447.

26. Cuspidi C., Meani S., Salerno M. i wsp. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2095–2102.
27. Wong T.Y., Klein R., Nieto F.J. i wsp. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality a population--based case-control study. *Ophthalmology* 2003; 110: 933–940.
28. Wong T.Y., Kamineni A., Klein R. i wsp. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 2388–2394.
29. Duncan B.B., Wong T.Y., Tyroler H.A. i wsp. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 1002–1006.
30. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. i wsp. Retinal arteriolar narrowing and incident coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159.
31. Wong T.Y., Klein R., Couper D.J. i wsp. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134–1140.