

<sup>1</sup>Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>3</sup>Katedra Fizjologii i Patofizjologii Człowieka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Olsztyn

<sup>4</sup>Clinical Research Centre, Department of Nephrology and Hypertension, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy

## Oko — okno na choroby sercowo-naczyniowe

### Streszczenie

Zmiany mikronaczyniowe mogą występować równolegle, a nawet wyprzedzać rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Gałka oczna, z uwagi na transparentność elementów anatomicznych, jest wyjątkowym miejscem umożliwiającym ocenę mikrokrażenia. Za pomocą skaningowej laserowej przepływometrii dopplerowskiej (SLDF) możliwa jest ocena parametrów strukturalnych i czynnościowych mikrokrażenia siatkówki w sposób całkowicie nieinwazyjny i *in vivo*. Zjawiska obserwowane w siatkówce oka, takie jak zwężenie światła arterioli, zwiększenie stosunku grubości ściany do światła arterioli (WLR), rozrzedzenie sieci kapilar lub zmniejszony przepływ w naczyniach włosowatych, są czynnikami niezależnie związanymi z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, chorobą wieńcową, udarem, przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą.

Z tego powodu ocena mikrokrażenia siatkówkowego może dostarczyć wielu nowych informacji o mechanizmach leżących u podłoża różnych chorób, ujawnić wczesne biomarkery uszkodzenia narządów docelowych w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych oraz ułatwić stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego.

**Słowa kluczowe:** mikrokrażenie; tętniczki siatkówkowe; przebudowa

### Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najważniejszą przyczyną śmiertelności na całym świecie [1], pomimo imponującego rozwoju nowych strategii

leczenia. Znaczny odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych można tylko częściowo wyjaśnić typowymi czynnikami ryzyka. Z tego powodu należy poszukiwać nowych biomarkerów, które umożliwiłyby najtrafniejszą stratyfikację ryzyka, a następnie wczesną interwencję terapeutyczną [2].

Układ krążenia składa się z trzech nierozłącznych komponentów: mikrokrażenia, makrokrażenia i serca. Te trzy ściśle powiązane ze sobą obszary wpływając na siebie wzajemnie w zakresie struktury i funkcji, wspólnie regulują hemodynamikę układu krążenia [3, 4].

### Sprzężenie mikrokrażenie–makrokrażenie–serce

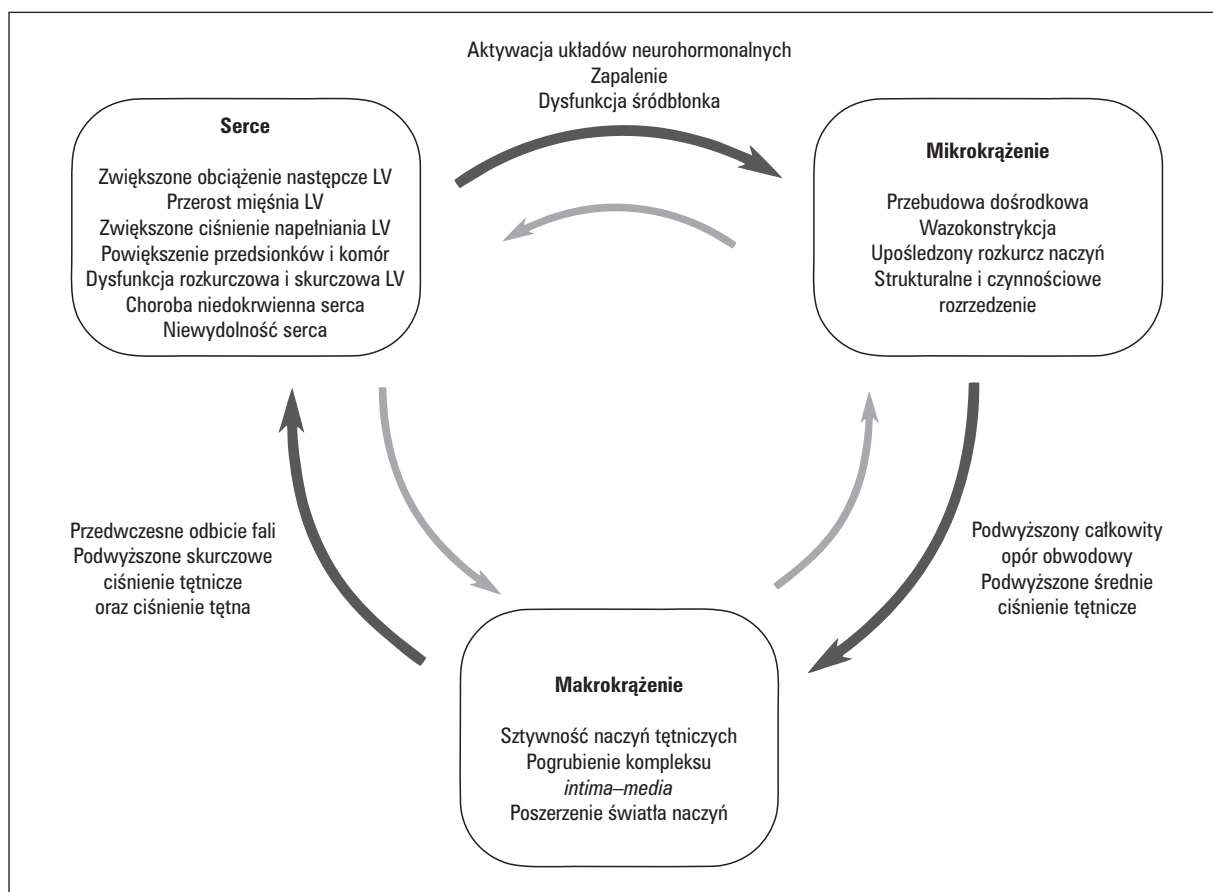
Szczegółowe zależności występujące między drzewem naczyniowym a sercem przedstawiono na rycinie 1 (stworzonej częściowo na podstawie diagramu zaproponowanego przez Laurenta S. i Agabiti-Rosei E. [5]). Obrazuje on kolejno zachodzące zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Zmiany zachodzące w obszarze mikrokrażenia, takie jak pogrubienie ścian arterioli, zwężenie światła arterioli oraz reorganizacja ściany naczyniowej bez zmiany jej objętości, w 1996 r. zostały określone przez Mulvany i wsp. jako eutroficzny dośrodkowy remodeling [6]. Zmiany te są głównymi determinantami wpływającymi na całkowity opór obwodowy i średnie ciśnienie krwi. W kolejnym etapie dochodzi do przebudowy i zwiększonej sztywności dużych naczyń tętniczych. W rezultacie poprzez zjawisko przedwczesnego odbicia fali, która, nakładając się na falę pierwotną w momencie późnego *systole*, prowadzi do podwyższenia centralnego ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i ciśnienia tętna [7]. Co ważne, wraz ze wzrostem sztywności dużych tętnic przesuwa się miejsce odbicia fali tętna w kierunku obszaru mikronaczyń [8], przyczyniając się do ich przebudowy i uszkodzenia [9].

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2020, tom 6, nr 1,  
strony: 36–41*

Adres do korespondencji: Edyta Dąbrowska  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet  
Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, Gdańsk 80–214  
tel: (+48) 58 584 44 40, faks: (+48) 58 584 44 50  
e-mail: edabrowska@gumed.edu.pl

 Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 1428–5851



**Rycina 1.** Zależności między mikrokrążeniem, makrokrążeniem a sercem w nadciśnieniu tętniczym. LV (*left ventricle*) — lewa komora

Ponadto, podwyższone centralne ciśnienie skurczowe prowadzi do zwiększonego obciążenia następczego lewej komory, a w konsekwencji do przerostu mięśnia lewej komory i jego zwiększonego zapotrzebowania na tlen [10]. Podwyższone wartości centralnego ciśnienia tętna oraz obniżone ciśnienie rozkurczowe wiąże się z obniżeniem perfuzji wieńcowej podczas *diastole* i niedotlenieniem mięśnia sercowego. Dodatkowo, chronicznie podwyższone ciśnienie krwi skutkuje trwałą przebudową oraz skurczem mikronaczyń, wskutek czego dochodzi do upośledzenia rezerwy wazodylatacyjnej i hipoperfuzji miokardium [10].

Przerost mięśnia sercowego oraz jego włóknienie są czynnikami przyczyniającymi się do zwiększenia ciśnienia napelniania lewej komory, które następnie prowadzi do powiększenia lewych jam serca, a następnie do dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory. Wtórnie do upośledzenia funkcji serca dochodzi do nadmiernej aktywacji układów neurohormonalnych, takich jak układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron, które z jednej strony utrzymują homeostazę krążeniową, z drugiej zaś stymulują

procesy zapalne, prowadząc do dysfunkcji śródbłonna i dalszej przebudowy naczyń [11, 12].

### Układ mikronaczyniowy oka

Dotychczasowe badania wykazały, że zmiany zachodzące w obszarze mikrokrążenia mogą występować równolegle [13, 14], a nawet wyprzedzać wystąpienie chorób układu krążenia [15]. Z tego powodu mikrokrążenie wydaje się być obszarem niezwykle istotnym dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza na subklinicznym etapie choroby.

### Mikrokrążenie — anatomia

Mikrokrążenie jest częścią układu krążenia zlokalizowaną pomiędzy układem tętniczym a żylnym. Obejmuje naczynia o średnicy mniejszej niż 150  $\mu\text{m}$ : tętniczki, metaarteriole, naczynia włosowate, żyłki, naczynia limfatyczne i zespolenia tętniczko-żyłne. W ciele człowieka w skład mikrokrążenia wchodzi 10 miliardów kapilar o łącznej powierzchni około 500–700  $\text{m}^2$  [16].

### Mikrokrążenie — rola w całkowitym oporze obwodowym

Zgodnie z prawem Poiseuille'a opór naczyniowy ( $R$ ) jest wprost proporcjonalny do długości ( $L$ ) naczynia i lepkości ( $\eta$ ) krwi, a odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia naczynia ( $r$ ):

$$R = (8 L \eta) / \pi r^4$$

Na podstawie tego równania, biorąc pod uwagę ogromną liczbę mikronaczyń w ciele człowieka oraz ich dośrodkową przebudowę w przebiegu różnych chorób, opisaną przez Mulvany i wsp., można łatwo wnioskować, że mikrokrążenie jest kluczowym modulatorem całkowitego oporu obwodowego.

Warto zauważyć, że w różnych chorobach obserwuje się różne typy przebudowy mikronaczyń: hipertroficzną, eutroficzną lub hipotroficzną. Ponadto, przebudowa może mieć kierunek dośrodkowy bądź odśrodkowy [6].

### Mikrokrążenie siatkówkowe — pomiary struktury i funkcji

Ze wszystkich łożysk mikronaczyniowych mikrokrążenie siatkówkowe — dzięki transparentnym elementom optycznym gałki ocznej przystosowanym do procesu fototransdukcji — jest wyjątkowym miejscem, które można badać nieinwazyjnie i *in vivo*, zarówno w zakresie budowy, jak i funkcji za pomocą laserowej przepływometrii dopplerowskiej (SLDF, *scanning laser doppler flowmetry*). Badanie przeprowadza się w przyciemnionym pomieszczeniu, u pacjenta pozostającego w pozycji siedzącej, po 15 minutach odpoczynku, bez konieczności farmakologicznej dylatacji źrenicy. Pomiary tętniczek wykonuje się 2–3 mm od tarczy nerwu wzrokowego w kierunku skroniowym górnym. Badany w ciągu 2 sekund obszar siatkówki ma wymiary  $2,56 \times 0,64 \times 0,3$  mm, a rozdzielczość obrazów wynosi  $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ .

Pomiar jest wykonywany przy użyciu światła lasera o długości 670 nm, które ulega rozproszeniu, odbijając się od poruszających się elementów morfotycznych krwi, a wynikającą z tego zmianę częstotliwości oblicza się za pomocą wzoru:

$$\Delta f: (1/2\pi) (k_{sc} - k_i) v,$$

gdzie  $k_{sc}$  jest wektorem fali światła rozproszonego,  $k_i$  — wektorem fali światła padającego, a  $v$  — wektorem prędkości poruszającego się elementu morfotycznego krwi. Widmo wiązki światła lasera, uderzając w poruszające się krwinki, poszerza się, a następnie kierowane jest do fotodetektora i analizowane. Efektywne

przesunięcie Dopplera, zwane przepływem, oblicza się za pomocą równania:

$$\omega = \frac{2\pi}{P(f=0)} \left( \sum_{125}^{2000\text{Hz}} fP(f)df \right)$$

gdzie  $fP(f)df$  jest mocą fotodetektora związaną z fluktuacjami w zakresie zmian  $df$  częstotliwości  $f$ , a  $P(f=0)$  to moc wykrytego sygnału. Przepływ opisuje całkowitą odległość przebytą przez poruszające się elementy morfotyczne krwi w jednostce czasu w danej objętości próbki [18].

Mapę perfuzji siatkówkowej uzyskuje się za pomocą programu do automatycznej analizy obrazów perfuzji (AFFPIA, *automatic full field analysis of perfusion images*). Za pomocą tego programu możliwe jest również wykonanie pomiarów zewnętrznej średnicy naczynia (OD, *outer diameter*) oraz średnicy światła naczynia (LD, *lumen diameter*).

Grubość ściany naczynia (WT, *wall thickness*) oblicza się według wzoru:

$$WT = OD - LD / 2.$$

Powierzchnię przekroju ściany naczynia (WCSA, *wall cross sectional area*) oblicza się według wzoru:

$$WCSA = (\pi / 4) \times (OD^2 - LD^2)$$

Stosunek grubości ściany do światła arterioli (WLR, *wall to lumen ratio*) oblicza się według wzoru:

$$WLR = (OD - LD) / LD.$$

## Zmiany w mikrokrążeniu siatkówkowym w chorobach sercowo-naczyniowych

### Nadcisnienie tętnicze

W badaniu Smitha i wsp. uogólnione zwężenie tętniczek siatkówki oka wiązało się z wystąpieniem ciężkiego nadciśnienia w ciągu kolejnych 5 lat, niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wartości wyjściowej ciśnienia krwi [19]. Ponadto, zwiększona wartość WLR była przedstawiona jako marker nadciśnienia tętniczego [20]. Oprócz zmian strukturalnych stwierdzono, że również siatkówkowy przepływ kapilarny był istotnie obniżony w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Ritt i wsp. dowiedli, że w odpowiedzi na bodziec mechaniczny — światło, wzrost siatkówkowego przepływu kapilarnego był istotnie niższy u pacjentów hipertensyjnych niż normotensyjnych, wskazując na ograniczone możliwości wazodylatacyjne mikronaczyń oraz na ryzyko hipoperfuzji tkanek w nad-

ciśnieniu [21]. Ponadto, w ostatnich badaniach wykazano, iż siatkówkowy przepływ kapilarny znacząco spada wraz z zaawansowaniem nadciśnienia tętniczego i sztywnością tętnic, wyrażoną za pomocą zwiększonej szybkości fali tętna [22].

### **Choroby serca**

Wong i wsp. na podstawie badania kohortowego z udziałem 11612 uczestników stwierdzili, że obecność retinopatii wiązała się z występowaniem zastoinowej niewydolności serca (15,1% u osób z retinopatią *vs.* 4,8% u osoby bez retinopatii,  $p < 0,001$ ). Po uwzględnieniu typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego odnotowano, że obecność retinopatii wiązała się z nawet dwukrotnie większym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca w ciągu 7-letniej obserwacji [15]. Ostatnie badania dowiodły, iż zwężenie światła naczyń siatkówki jest niezależnie związane z powiększeniem lewego przedsionka i masą lewej komory — zmian poprzedzających wystąpienie dysfunkcji rozkurczowej i niewydolności serca [13]. W badaniu Wang i wsp. wykazano, że węższe tętniczki siatkówki wiązały się z niższym przepływem krwi w mięśniu sercowym i mniejszą rezerwą perfuzji ocenianymi za pomocą rezonansu magnetycznego serca u bezobjawowych pacjentów bez zmian w tętnicach wieńcowych. Wyniki te sugerują, iż zmiany w siatkówce oka mogą służyć jako marker choroby mikronaczyniowej w sercu [23].

### **Udar**

Głównym odkryciem w badaniu Harazny i wsp. była obecność hipertroficznego przebudowy tętniczek siatkówki oka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i incydentem naczyniowo-mózgowym. W tej grupie chorych zmiany mikronaczyniowe były wyrażone pod postacią znacznego zwężenia LD, zwiększonej WCSA oraz podwyższonego WLR w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [14]. W badaniu Lindley i wsp. u pacjentów z udarem lakunarnym częściej występowały następujące zmiany w mikrokrążeniu siatkówki: ogniskowe zwężenie tętniczek, skrzyżowania tętniczo-żylnie, wzmocniony odbłask światła przez ściany tętniczek, uogólnione zwężenie tętniczek siatkówki, obniżony stosunek wymiaru tętniczki do żyłki, poszerzenie żyłek [24].

## **Zmiany w mikrokrążeniu siatkówkowym w innych chorobach**

### **Przewlekła choroba nerek**

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek WT jest większa, a wartość WLR wyższa niż u osób zdrowych. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

w porównaniu z osobami zdrowymi, obserwowano większe odległości między kapilarami, odzwierciedlające zjawisko rozrzedzenia naczyń włosowatych. Po uwzględnieniu parametrów, takich jak: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i cholesterol w surowicy, wykazano, że WT, WCSA, wartość WLR i odległość między kapilarami były istotnie większe w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [25]. Ritt i wsp. wykazali ponadto, że przebudowa siatkówki wiąże się z mikroalbuminurią — markerem upośledzonej czynności nerek i dobrze znanym czynnikiem ryzyka śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki badania wskazywały również, że wartość WLR była pozytywnie skorelowana ze stosunkiem stężenia albuminy do kreatyniny w moczu [26]. Jednocześnie Sabanayagam i wsp. w pracy obejmującej dużą wieloetniczną populację chorych wykazali ścisły związek między zwężeniem tętniczek siatkówki a zwiększonym prawdopodobieństwem przewlekłej choroby nerek określonej przez szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [27].

### **Cukrzyca**

W prospektywnym badaniu obejmującym dorosłych Australijczyków wykazano, że występowanie węższych tętniczek siatkówkowych wiązało się ze zwiększeniem zapadalności na cukrzycę, niezależnie od wartości glikemii na czczo, skurczowego ciśnienia krwi, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy i obwodu talii. Odkrycia te wskazują, że wczesne zmiany w obszarze mikrokrążenia mogą leżeć u podstaw rozwoju cukrzycy i służyć jako subkliniczny marker ryzyka rozwoju cukrzycy [28]. Ponadto w badaniu Jumar i wsp. cukrzyca była związana z większymi niż w nadciśnieniu tętniczym wartościami WT i WCSA, wskazując na przebudowę hipertroficzną arterioli [29].

## **Wnioski**

Krążenie siatkówkowe może stanowić łatwo dostępne źródło informacji na temat zmian zachodzących w obszarze innych łożysk mikronaczyniowych. Wydaje się, że jego dokładna ocena może być cennym narzędziem do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstawy chorób kardiometabolicznych i oceny postępu uszkodzenia naczyń.

Identyfikacja bezobjawowych pacjentów ze zmianami w mikrokrążeniu siatkówkowym być może pozwoliłaby na podjęcie decyzji o wcześniejszej interwencji terapeutycznej. Rozszerzenie listy typowych

narzędzi diagnostycznych o nowe parametry mikronaczyniowe mogłyby pozwolić na dokładniejszą ocenę subklinicznego uszkodzenia narządów docelowych oraz poprawić profilaktykę i leczenie chorób sercowo-naczyniowych.

### Źródła finansowania pracy

Praca była ufundowana z dofinansowania Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Młodych Naukowców — 01-0267/08/125.

### Piśmiennictwo

1. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019; 8: 1–11, doi: [10.2147/IPRP.S133088](https://doi.org/10.2147/IPRP.S133088), indexed in Pubmed: [30788283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788283/).
2. Dzau VJ. Markers of malignancy across the cardiovascular continuum: interpretation and application. *Circulation.* 2004; 109(25 Suppl 1): IV1–IV2, doi: [10.1161/01.CIR.0000133445.78855.aa](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133445.78855.aa), indexed in Pubmed: [15226244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226244/).
3. Struijker Boudier H. From Macrocirculation to Microcirculation: Benefits of Preterax. *Am J Hypertens.* 2007; 20(7): S15–S18, doi: [10.1016/j.amjhyper.2007.04.013](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.04.013).
4. Lee ML, Rosner BA, Weiss ST. Relationship of blood pressure to cardiovascular death: the effects of pulse pressure in the elderly. *Ann Epidemiol.* 1999; 9(2): 101–107, doi: [10.1016/s1047-2797\(98\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(98)00034-9), indexed in Pubmed: [10037553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037553/).
5. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection.* Academic Press 2015.
6. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, et al. Vascular remodeling. *Hypertension.* 1996; 28: 505–506, indexed in Pubmed: [8794840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8794840/).
7. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension.* 1990; 15(4): 339–347, doi: [10.1161/01.hyp.15.4.339](https://doi.org/10.1161/01.hyp.15.4.339), indexed in Pubmed: [2180816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180816/).
8. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012; 82(4): 388–400, doi: [10.1038/ki.2012.131](https://doi.org/10.1038/ki.2012.131), indexed in Pubmed: [22534962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534962/).
9. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105(5): 1652–1660, doi: [10.1152/jappphysiol.90549.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90549.2008), indexed in Pubmed: [18772322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772322/).
10. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015; 116(6): 1007–1021, doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.116.303596](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.303596), indexed in Pubmed: [25767286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25767286/).
11. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol.* 2005; 95(9A): 8B–813B, doi: [10.1016/j.amjcard.2005.03.003](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.003), indexed in Pubmed: [15847852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847852/).
12. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing—Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 83: 112–121, doi: [10.1016/j.yjmcc.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.011), indexed in Pubmed: [25896391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896391/).
13. Dąbrowska E, Harazny J, Miszkowska-Nagórna E, et al. Lumen narrowing and increased wall to lumen ratio of retinal microcirculation are valuable biomarkers of hypertension-mediated cardiac damage. *Blood Press.* 2019; 29(2): 70–79, doi: [10.1080/08037051.2019.1657769](https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1657769), indexed in Pubmed: [32228237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228237/).
14. Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, et al. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. *Hypertension.* 2007; 50(4): 623–629, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.090779](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.090779), indexed in Pubmed: [17698722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698722/).
15. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 293(1): 63–69, doi: [10.1001/jama.293.1.63](https://doi.org/10.1001/jama.293.1.63), indexed in Pubmed: [15632337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632337/).
16. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* Elsevier Inc, Philadelphia 2006.
17. Harazny JM, Raff U, Welzenbach J, et al. New software analyses increase the reliability of measurements of retinal arterioles morphology by scanning laser Doppler flowmetry in humans. *J Hypertens.* 2011; 29(4): 777–782, doi: [10.1097/HJH.0b013e328343c27a](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328343c27a), indexed in Pubmed: [21297501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21297501/).
18. Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, et al. Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma.* 1996; 5(2): 99–105, indexed in Pubmed: [8795741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8795741/).
19. Smith W, Wang JJ, Wong TY, et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension.* 2004; 44(4): 442–447, doi: [10.1161/01.HYP.0000140772.40322.ec](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000140772.40322.ec), indexed in Pubmed: [15302843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302843/).
20. Gallo A, Mattina A, Rosenbaum D, et al. Retinal arteriolar remodeling evaluated with adaptive optics camera: Relationship with blood pressure levels. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2016; 65(3): 203–207, doi: [10.1016/j.ancard.2016.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.021), indexed in Pubmed: [27184511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184511/).
21. Ritt M, Harazny JM, Ott C, et al. Impaired increase of retinal capillary blood flow to flicker light exposure in arterial hypertension. *Hypertension.* 2012; 60(3): 871–876, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.112.192666](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.112.192666), indexed in Pubmed: [22777934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777934/).
22. Dąbrowska E, Harazny JM, Miszkowska-Nagórna E, et al. Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of retinal microcirculation. *Microvasc Res.* 2020; 129: 103974, doi: [10.1016/j.mvr.2020.103974](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.103974), indexed in Pubmed: [31923388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923388/).
23. Wang Lu, Wong TY, Sharrett AR, et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2008; 51(1): 119–126, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.098343](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.098343), indexed in Pubmed: [17998474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998474/).
24. Lindley RI, Wang JJ, Wong MC, et al. Multi-Centre Retina and Stroke Study (MCRS) Collaborative Group. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(7): 628–634, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70131-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70131-0), indexed in Pubmed: [19481977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481977/).
25. Bosch A, Scheppach JB, Harazny JM, et al. Retinal capillary and arteriolar changes in patients with chronic kidney disease. *Microvasc Res.* 2018; 118: 121–127, doi: [10.1016/j.mvr.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.008), indexed in Pubmed: [29559377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559377/).

26. Ritt M, Harazny JM, Ott C, et al. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles is related with urinary albumin excretion and altered vascular reactivity to infusion of the nitric oxide synthase inhibitor N-monomethyl-L-arginine. *J Hypertens*. 2009; 27(11): 2201–2208, doi: [10.1097/HJH.0b013e32833013fd](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833013fd), indexed in Pubmed: [19625969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625969/).
27. Sabanayagam C, Shankar A, Koh D, et al. Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(5): 625–632, doi: [10.1093/aje/kwn367](https://doi.org/10.1093/aje/kwn367), indexed in Pubmed: [19092170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092170/).
28. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FM, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes*. 2008; 57(3): 536–539, doi: [10.2337/db07-1376](https://doi.org/10.2337/db07-1376), indexed in Pubmed: [18086902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086902/).
29. Jumar A, Ott C, Kistner I, et al. Early Signs of End-Organ Damage in Retinal Arterioles in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Hypertensive Patients. *Microcirculation*. 2016; 23(6): 447–455, doi: [10.1111/micc.12291](https://doi.org/10.1111/micc.12291), indexed in Pubmed: [27270643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270643/).