

Ocena zmian naczyniowych w obrębie siatkówki: związek z rozwojem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym

Retinal microvascular abnormalities and cardiovascular complications

Maria Gosk¹, Jerzy Szaflik², Andrzej Januszewicz¹, Joanna Harazny^{3, 4}, Maja Waszczyk², Justyna Izdebska², Hanna Janaszek-Sitkowska¹, Aleksander Prejbisz¹, Adam Witkowski⁵

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Katedra i Klinika Okulistyki, II Wydział Lekarski, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Department of Nephrology and Hypertension, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy

⁴Katedra Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

⁵Klinika Angiologii i Kardiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

WSTĘP

W ostatniej dekadzie w postępowaniu z chorym na nadciśnienie tętnicze (HT), zwłaszcza współistniejące z chorobą wieńcową i innymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, podkreśla się znaczenie oceny wczesnych powikłań narządowych.

Nowe dowody kliniczne potwierdzają konieczność uwzględniania subklinicznych powikłań narządowych w obrębie serca, naczyń i nerek w oszacowaniu łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dotyczy to zwłaszcza obecności przerostu mięśnia sercowego, pogrubienia IMT tętnicy szyjnej, pojawienia się mikroalbuminurii, obniżenia przesączania kłębuszkowego czy nawet umiarkowanego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu. Podkreśla się również celowość uwzględniania nowo wprowadzanych wykładników wczesnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, jak wskaźnika kostkowo-ramiennego czy zwiększonej szyjno-udowej prędkości fali tętna.

W ciągu ostatnich kilku lat powstał niezwykle interesujący kierunek badań klinicznych oceniający związek między morfologią naczyń siatkówki a rozwojem powikłań narządowych i ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Trzeba jednak zaznaczyć, że klasyczna ocena naczyń siatkówki nie jest uwzględniana we współczesnych wytycznych w rutynowej ocenie chorego na HT.

Nowe stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2009 r. po raz pierwszy zaznacza, że „nowa, nieinwazyjna metoda oceny stosunku grubości błony środkowej do średnicy światła małych tętnic siatkówki wydaje się być obiecująca, jeśli chodzi o możliwości stoso-

wania na dużą skalę, ale wartość predykcyjna wymaga jeszcze zbadania”. Rozpoczęte w latach 2009–2011 badania dostarczają wciąż nowych dowodów na związek między oceną naczyń siatkówki a powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym [1]. Znaczenie tej metody podkreśla fakt, że w 2011 r. na łamach czasopisma „*Journal of Hypertension*” ukazało się opracowanie Grassi i Schmiedera — wybitnych znawców HT — zatytułowane „*The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges*” [1].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego związku między oceną zmian naczyniowych w obrębie siatkówki a rozwojem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z HT, jak również z chorobą wieńcową czy z przebytym udarem mózgu. Należy bowiem sądzić, że ocena omawianego obszaru naczyniowego na podstawie coraz doskonalszych metod może stanowić nowy, przydatny klinicznie sposób oceny subklinicznych powikłań narządowych HT i chorób współistniejących.

ZMIANY W DROBNYCH TĘTNICZKACH W PRZEBIEGU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Retinopatia nadciśnieniowa została po raz pierwszy opisana przez Marcusa Gunna w XIX wieku u pacjentów z HT i współistniejącą chorobą nerek.

Do zmian w siatkówce zaliczono m.in. uogólnione i odcińkowe zwężenie tętnic, objaw skrzyżowania, płomykowane krwotoczki i objaw „kłębków waty”, a także obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [2].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 3434 339, faks: +48 22 3434 517, e-mail: ajanu@op.pl

Praca wpłynęła: 20.12.2011 r. Zaakceptowana do druku: 21.12.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Pierwsza klasyfikacja retinopatii nadciśnieniowej została przedstawiona w 1939 r. przez Keitha, Wagenera i Barkera. Chorych podzielono na cztery grupy w zależności od stopnia zaawansowania HT i rokowania pacjentów [3].

W 1947 r. ukazała się kolejna klasyfikacja Wagenera, Clay i Gipneza, którzy zaproponowali podział retinopatii w zależności od różnych typów HT, m.in. „ostrego”, przewlekłego i związanego z kłębuszkowym zapaleniem nerek [3, 4]. Opierała się ona na stopniu zwężenia tętnic siatkówki [3]. W 1953 r. pojawiła się również 4-stopniowa próba usystematyzowania zmian w siatkówce dokonana przez Scheie'a, który obserwował zmiany w świetle odbijającym się od tętnic siatkówki i uwzględnił stopień zaawansowania stwardnienia tętnic siatkówki. Klasyfikacja zakładała, że stwardnienie tętnic jest wynikiem tylko HT, nie uwzględniała np. procesów związanych z wiekiem. Opierała się na bardzo subiektywnych kryteriach i nie zawierała danych dotyczących wartości prognostycznej [3].

Również Leishman w 1957 r. zaproponował wyróżnienie 7 podgrup zmian w siatkówce związanych z HT [4], które opierały się na obecności i stopniu zaawansowania stwardnienia tętnic siatkówki. Uwzględnił wiele przyczyn stwardnienia tętnic, co uczyniło klasyfikację trudną do stosowania w codziennej praktyce klinicznej [3].

Do dziś powszechnie stosowana jest modyfikacja 4-stopniowego podziału Keitha, Wagenera i Barkera.

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) z 2007 r. zaznaczono, że do ważnych czynników wpływających na rokowanie chorego na HT należy zaawansowana retinopatia — pojawienie się wybroczyn, wysięków lub obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Należy podkreślić, że zmiany te są charakterystyczne dla nadciśnienia złośliwego, stanowiącego najcięższą postać HT i cechującą się wysokim ciśnieniem rozkurczowym, szybkim postępem powikłań narządowych, a zwłaszcza rozwojem niewydolności serca, niewydolności nerek i bardzo nasilonymi zmianami w obrębie naczyń siatkówki [5, 6]. Zmiany w siatkówce typowe dla okresu III i IV wiążą się również ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [7].

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. uznano, że możliwość wykorzystania mniej zaawansowanych stadiów retinopatii — I i II okresu — wykrywanych w badaniu dna oka do oceny rokowania powinna być podana w wątpliwość, być może z wyjątkiem młodych osób. Wynika to z faktu, że są to głównie nieswoiste zmiany tętniczek.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce z 2008 r. badanie dna oka jest wymienione wśród badań rozszerzonych, czyli wykonywanych u niektórych chorych, gdy elementy wywiadu, badania przedmiotowego lub badań podstawowych wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki [8]. Stanowisko to podtrzymują najnowsze zalecenia PTNT opublikowane w 2011 r. [9].

METODY OCENY NACZYŃ SIATKÓWKI

Istnieje kilka metod oceny naczyń siatkówki. Do badania dna oka powszechnie wykorzystuje się biomikroskopy. Przyjętym postępowaniem jest badanie przy użyciu specjalnych soczewek ustawianych przed okiem pacjenta, najczęściej soczewek Volka. Wziernikowanie dna oka może być uzupełnione kolorową lub czerwono-białą dokumentacją fotograficzną, wykonywaną specjalną fundus-kamerą [3].

W obrazowaniu zmian naczyniowych siatkówki przydatna jest fluoroangiografia fluoresceinowa, pozwalająca wykryć obszary zmniejszonego przepływu naczyniowego lub jego braku, patologiczne tworzenie naczyń oraz uszkodzenie naczyń siatkówki i naczyniówki [3].

Opracowano już doskonalsze metody określające wcześnie zmiany w obrębie naczyń siatkówki, w których pomiar jest niezależny od subiektywnego błędu badającego. Istnieje kilka metod pomiaru szerokości naczyń, które opierają się na zdjęciu dna oka wykonanym przez fundus-kamerę: mikrometryczna, mikrodensytometryczna i transiluminacji.

Innych danych dostarczają metody badawcze oparte na zjawisku Dopplera — *scanning laser Doppler flowmetry* (SLDF), które mierzą przepływ, objętość i prędkość przepływu krwi przez naczynia siatkówki. Metoda ta pozwala również na powtarzalną ocenę morfologii tętniczek siatkówki oka [10].

Najnowocześniejszym badaniem jest ocena fraktalna sieci naczyń siatkówki. Skrótoowo wymiar fraktalny można określić jako wzór geometryczny *self-similar*, czyli taki przestrzenny układ elementów, którego mały wycinek jest odzwierciedleniem struktury całości [11].

Określanie wymiaru fraktalnego naczyń wykazuje przewagę nad metodą pomiaru ich średnicy w kilku aspektach. Postuluje się, że metoda może znaleźć zastosowanie jako wskaźnik istnienia i ciężkości powikłań narządowych HT, a także może być pomocna w monitorowaniu skuteczności leczenia hipertensyjnego [11].

ZMIANY W NACZYNIACH SIATKÓWKI A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Dzięki opracowaniu cyfrowej fotografii siatkówki istnieje możliwość pomiaru zewnętrznej średnicy naczyń siatkówki, m.in. w celu pomiaru wskaźnika AVR (*arteriole-to-venule ratio*) [12]. Niższy wskaźnik AVR odzwierciedla uogólnione zwężenie tętnic, stanowiące wczesny okres zmian wywołanych przez HT.

Istnieją doniesienia wskazujące, że zewnętrzna średnica żył jest też zmieniona w zaburzeniach metabolicznych współistniejących z HT, co może osłabiać wartość prognostyczną tego wskaźnika [13, 14].

Postuluje się, że wskaźnik AVR może stanowić wykładnik stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego i być czynnikiem predykcyjnym rozwoju HT [13].

Innym, nowym użytecznym wskaźnikiem jest WLR (*wall-to-lumen ratio*). Dokonuje się oceny średnicy ze-

wewnętrznej i wewnętrznej naczynia — stosunek różnicy średnicy zewnętrznej i wewnętrznej do średnicy wewnętrznej jest określany jako WLR [13]. WLR rośnie z wiekiem i u pacjentów ze skutecznie leczonym HT nie różni się od wartości mierzonych w odpowiednich grupach wiekowych osób zdrowych [15], jednak Ritt i wsp. [16] stwierdzili, że u pacjentów z HT obserwuje się wyższy WLR niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym — wskaźnik ten wiąże się z wartością zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi.

W ostatnio opublikowanym badaniu stwierdzono, że zwięźnienie tętnic siatkówki jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka wystąpienia HT [17].

Stwierdzenie retinopatii nadciśnieniowej jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu [12]. Istnieją również badania sugerujące związek między nieprawidłowościami mikronaczyń siatkówki a występowaniem ubytków w istocie białej mózgu, które są z kolei niezależnym czynnikiem wystąpienia udaru mózgu [18, 19]. Badania dotyczące omawianego zagadnienia przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Badania prospektywne oceniające związek między zmianami na dnie oka z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego (HT) i zdarzeń sercowo-naczyniowych

Autor i rok publikacji	Badana grupa	Oceniane zmiany na dnie oka, metoda	Punkt końcowy, okres obserwacji	Wpływ obecności zmian na punkt końcowy
Związek między zmianami na dnie oka a rozwojem nadciśnienia tętniczego				
Tanabe i wsp., 2010 [17]	563 osoby bez HT na początku badania, wiek ≥ 35 lat	Ocena objawów i kalibru naczyń siatkówki; fotografie siatkówki	Wystąpienie HT w 5-letniej obserwacji	Wyjściowo węższe tętnice siatkówki związane z większym ryzykiem wystąpienia HT
Związek między zmianami na dnie oka a ryzykiem udaru mózgu u chorych na nadciśnienie tętnicze				
Wong i wsp., 2001 [12]	10 358 kobiet i mężczyzn w wieku 51–72 lata z populacji ogólnej	Ocena naczyń siatkówki, wyliczenie AVR; fotografie siatkówki	Wystąpienie udaru mózgu w 3,5-letniej obserwacji	Wyższe ryzyko u osób z retinopatią w całej badanej grupie (skorygowany RR 2,58), u chorych na HT bez cukrzycy (skorygowany RR 2,61) i u chorych na HT z cukrzycą (skorygowany RR 2,83) Ryzyko względne udaru rośnie wraz ze spadkiem AVR ($p = 0,03$)
Wong i wsp., 2002 [18]	1684 kobiet i mężczyzn w wieku 51–72 lata, z populacji ogólnej badania ARIC	Występowanie ubytków w istocie białej mózgu MRI; nieprawidłowości siatkówki; fotografie siatkówki	Wystąpienie udaru mózgu w 5-letniej obserwacji	Wyższe ryzyko u osób z niż bez ubytków w istocie białej (6,8% vs. 1,4%; RR 3,4; 95% CI 1,5–7,7) i u osób z niż bez retinopatii (8,0% vs. 1,4%; skorygowany RR 4,9; 95% CI 2,0–11,9) Wyższe ryzyko u osób z ubytkami w istocie białej i retinopatią niż u osób bez tych zmian (20% vs. 1,4%, skorygowane RR 18,1; 95% CI 5,9–55,4)
Związek między zmianami na dnie oka a zdarzeniami związanymi z chorobą wieńcową				
Liew i wsp., 2011 [23]	3303 uczestników w wieku ≥ 49 lat z populacji ogólnej	Pomiar Df; fotografie siatkówki	Zgon z powodu choroby wieńcowej, 14 lat obserwacji	Średni Df. 1,441 Ryzyko wyższe o 44% u osób z Df w zakresie 1. kwartyła i o 51% wyższe u osób w zakresie 4. kwartyła vs. osoby z Df w 2. i 3. kwartylu
Duncan i wsp., 2002 [22]	560 mężczyzn z HT, z hiperlipidemią, w wieku 35–59 lat	Ocena objawów retinopatii; bezpośrednia funduskopia	Zdarzenia związane z chorobą wieńcową	Obecność retinopatii wiązała się z 2-krotnie większym ryzykiem (RR 2,1; 95% CI 1,0–4,2) Obecność uogólnionego/ogniskowego zwięźnienia związana z RR 2,9; 95% CI 1,3–6,2
Metaanaliza 6 badań populacyjnych, McGeehan i wsp., 2009 [21]	22 159 osób z populacji ogólnej	Pomiar kalibru naczyń siatkówki; fotografie siatkówki	Wystąpienie choroby wieńcowej	Zmiany w średnicy naczyń siatkówki zwięźnienie tętnic (HR 1,17; 95% CI 1,07–1,28) i poszerzenie żył (HR 1,16; 95% CI 1,06–1,26) związane ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca u kobiet U mężczyzn nie wykazano tej korelacji

AVR — arteriole-to-venule ratio; RR — współczynnik ryzyka; CI — przedział ufności; MRI — rezonans magnetyczny; Df — współczynnik wymiaru fraktalnego siatkówki

Tabela 2. Badania przekrojowe dotyczące związku między zmianami na dnie oka w kontekście nadciśnienia tętniczego (HT), udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, choroby nerek

Autor i rok publikacji	Badana grupa	Oceniane zmiany na dnie oka, metoda	Główne wyniki
Harazny i wsp., 2007 [15]	18 chorych ze zdarzeniami mózgowo-naczyniowymi w wywiadzie, 47 chorych z leczonym HT, 74 zdrowych ochotników	Pomiar WLR, metoda SLDF	WLR wyższy u pacjentów z wywiadem zdarzeń mózgowo-naczyniowych vs. chorzy na HT oraz osoby z prawidłowym ciśnieniem (0,46 vs. 0,36 vs. 0,35; $p = 0,007$)
Ritt i wsp., 2008 [16]	21 mężczyzn z pierwotnym HT, nieleczonych (śr. wiek 39,1 roku), 29 mężczyzn bez HT (śr. wiek 36,7 roku)	Pomiar WLR, metoda SLDF	WLR wyższy u pacjentów z pierwotnym HT vs. osoby z prawidłowym ciśnieniem (0,36 vs. 0,28; $p = 0,028$)
Baleanu i wsp., 2009 [20]	23 chorych (śr. wiek 57,5 roku) z TIA/udarem lakunarnym mózgu vs. 83 chorych z pierwotnym HT (wiek śr. 53 lata) i 16 osób z prawidłowym ciśnieniem	Pomiar WLR, WTH, WCSA metoda SLDF i AVR na podstawie fotografii siatkówki	WLR wyższy u osób z chorobą naczyniową mózgu vs. osoby z prawidłowym ciśnieniem WLR i WCSA wyższe w grupie z uszkodzeniem mózgowo-naczyniowym vs. chorzy na HT AVR porównywalny w trzech badanych grupach
Wong i wsp., 2003 [19]	2050 kobiet i mężczyzn, bez cukrzycy, wiek 69–97 lat	Ocena nieprawidłowości siatkówki i wymiarów tętnic oraz żył siatkówki, fotografie siatkówki	Osoby z retinopatią 2-krotnie częściej narażone na udar mózgu niż osoby bez retinopatii (OR 2,0; 95% CI 1,1–3,6)
Shantha i wsp., 2010 [24]	72 kobiet i mężczyzn > 65 lat z HT (śr. wiek 72,95 roku), z bólem wieńcowym	Ocena obecności retinopatii, fotografie siatkówki	Badanie w kierunku retinopatii jako użyteczne w badaniu przesiewowym w kierunku choroby wieńcowej; LR (+) 3,92; LR (-) 0,52 Występowanie choroby wieńcowej wiązało się z retinopatią ($p < 0,0001$) Czułość i swoistość retinopatii w rozpoznaniu choroby wieńcowej wynosiło odpowiednio 55% i 86%
Witt i wsp., 2006 [25]	Osoby w wieku 43–74 lat: u 126 zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, u 28 zgon z powodu udaru; dobrana grupa kontrolna: 528 osób	Pomiar LDR tętnic i żył, krętości naczyń i „optymalności rozwidlenia”; fotografie siatkówki	Osoby, u których wystąpił zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej, charakteryzowały się upośledzoną „optymalnością rozwidlenia” i zmniejszoną krętością tętnic Osoby, u których nastąpił zgon z powodu udaru, charakteryzowały się większym LDR ($p = 0,02$); związek uległ osłabieniu po skorygowaniu względem wartości skurczowych ciśnienia tętniczego
Sabanayagam i wsp., 2009 [26]	3602 osób narodowości chińskiej, malajskiej i hinduskiej; wiek 24–95 lat	Obecność zwężenia tętnic siatkówki (1. kwartyl), fotografie siatkówki	Zwężenie tętnic siatkówki związane z obecnością PChN (OR 1,68; 95% CI 1,04–2,71)
Sng i wsp., 2010 [27]	261 chorych z PChN (GFR < 60 ml/min/1,73 m ²) i grupa kontrolna: 651 osób	Ocena Df, fotografie siatkówki	Średni Df: 1,43 u osób z PChN; 1,44 w grupie kontrolnej ($p = 0,013$) Df w zakresie 1. i 5. kwintyla → częstsza PChN

WLR — wall-to-lumen ratio; SLDF — scanning laser Doppler flowmetry; TIA — przemijający atak niedokrwienny; WTH — wall thickness; WCSA — wall cross-sectional area; AVR — arteriole-to-venule ratio; OR — iloraz szans; CI — przedział ufności; LR (+) — likelihood ratio of a positive value; LR (-) — likelihood ratio of a negative value; LDR — length: diameter ratio; GFR — filtracja kłębuszkowa; Df — współczynnik wymiaru fraktalnego siatkówki; PChN — przewlekła choroba nerek

BADANIE NACZYŃ SIATKÓWKI A ZWIĄZEK Z CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Wykazano istnienie związku między stwierdzeniem zmian dotyczących naczyń siatkówki a wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca — zależność ta jest bardziej wyrażona u kobiet niż u mężczyzn [21].

W innym badaniu stwierdzono, że obecność zwężenia tętnic siatkówki, zarówno uogólnionego, jak i ogniskowego, wiązała się z blisko 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn [22].

Oceniano również związek suboptymalnych wartości współczynnika wymiaru fraktalnego siatkówki (Df) z chorobą niedokrwinną serca, stwierdzając ścisłą zależność między suboptymalnymi wartościami Df a śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca [23]. Badania dotyczące omawianego zagadnienia przedstawiono w tabelach 1 i 2.

BADANIE NACZYŃ SIATKÓWKI A ZWIĄZEK Z CHOROBA NEREK

W badaniach dotyczących powiązania zmian w naczyniach siatkówki z wystąpieniem choroby nerek wykazano, że zarówno HT, jak i zwężenie tętnic siatkówki były niezależnie związane z rozwojem przewlekłej choroby nerek [26].

Wykazano, że u osób z suboptymalnymi wartościami Df częściej występowała przewlekła choroba nerek. Wydaje się zatem, że nieprawidłowości w strukturze drobnych naczyń oceniane nieinwazyjnie za pomocą badania siatkówki mogą się wiązać ze stopniem uszkodzenia nerek.

Ocena Df wydaje się więc obiecującym parametrem pozwalającym na wychwycenie wczesnych zmian tkanki naczyniowej, zaopatrującej komórki nerwowe w początkowym stadium choroby nerek i wczesne wdrożenie leczenia w celu zapobieganie jej progresji [27]. Badania dotyczące omawianego zagadnienia przedstawiono w tabeli 2.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Grassi G, Schmieder RE. The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges. *J Hypertens*, 2011; 29: 1289–1291.
- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2310–2317.
- Szaflik J. Badanie dna oczu u chorych na nadciśnienie tętnicze. In: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M eds. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 541–546.
- Dodson PM, Lip GYH, Eames SM et al. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens*, 1996; 10: 93–98.
- Czekalski S. Nadciśnienie złośliwe (nadciśnienie przyspieszone). In: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M eds. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 701–709.
- Januszewicz A, Prejbisz A, Dobrucki T. Czy istnieje jeszcze nadciśnienie złośliwe? *Nadciśnienie Tętnicze*, 2003; 7: 115–119.
- ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1751–1762.
- Wytyczne PTNT i Kolegium Lekarzy Rodzinnych. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2008; 12: 317–337.
- Wytyczne PTNT. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
- 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: 777–782.
- Liew G., Wang J, Cheung N et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1951–1956.
- Wong TY, Klein R, Couper DJ et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*, 2001; 358: 1134–1140.
- Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab*, 2006; 17: 262–268.
- Park JB, Schiffrin E. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 921–930.
- 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: 623–629.
- Ritt M, Harazny JM, Ott Ch et al. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 2008; 26: 1427–1434.
- Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Fungata study. *Microcirculation*, 2010; 17: 94–102.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral white matter lesion, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*, 2002; 288: 67–74.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*, 2003; 110: 658–666.
- Baleanu D, Ritt M, Harazny J et al. Wall to lumen ratio of retinal arterioles and arteriole to venule ratio of retinal vessels in patients with cerebrovascular damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 4351–4359.
- McGeechan K, Liew G, Macaskill P et al. Retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 404–413.
- Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA et al. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86: 1002–1006.
- Liew G, Mitchell P, Rochtchina E et al. Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality. *N Engl J Med*, 2011; 32: 422–429.
- Shantha GP, Srinivasan Y, Kumar AA. Can retinal changes predict coronary artery disease in elderly hypertensive patients presenting with angina? *Am J Emerg Med*, 2010; 28: 617–621.
- Witt N, Wong TY, Hughes AD et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension*, 2006; 47: 975–981.
- Sabanayagam Ch, Shyong T, Shankar A et al. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens*, 2009; 27: 2209–2217.
- Sng CC, Sabanayagam C, Lamoureux EL et al. Fractal analysis of retinal vasculature and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 2252–2258.