



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ – ΝΕΦΡΙΚΑ

ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ»

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Μιχοπούλου Γεωργία Α.Μ.20190712

Τριμελής Επιτροπή:

Αγγελή Κωνσταντίνα (Επιβλέπουσα), Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Τσιάμης Ελευθέριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Οκτώβριος, 2021

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση μιας διπλωματικής εργασίας αποτελεί ένα ενδιαφέρον αλλά δύσκολο εγχείρημα και κατά τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας έλαβα βοήθεια από ορισμένα άτομα τα οποία θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Ευχαριστώ θερμά:

- Την κα. Αγγελή Κωνσταντίνα για τη συμπαράστασή της και την πολύτιμη καθοδήγησή της,
- Τον κ. Τσιάμη Ελευθέριο για τις εποικοδομητικές συμβουλές του και το χρόνο που διέθεσε,
- Τον κ. Τσιούφη Κωνσταντίνο για τη συμβολή και τη στήριξή του παρά το φόρτο εργασίας του και
- Την οικογένειά μου για την υπομονή που επέδειξε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής μελέτης.

Συντομογραφίες

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΥΑ: Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια

ΑΚ: Αριστερή Κοιλία

ΥΑΚ: Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΟΣ: Όργανα-Στόχοι

ΒΟΣ: Βλάβη Οργάνων-Στόχων

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Αρτηριακή Υπέρταση αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων που οφείλονται σε βλάβες οργάνων-στόχων. Η Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια εξ' αυτών των βλαβών η οποία συνυπάρχει με αρκετές άλλες και εντοπίζεται ακόμη και σε πρώιμα στάδια της Αρτηριακής Υπέρτασης.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας καθώς και η σχέση της με άλλες βλάβες οργάνων-στόχων προκειμένου να εκτιμηθεί η αξία της ως προγνωστικός δείκτης τέτοιων βλαβών.

Υλικό και Μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν δημοσιεύσεις που αφορούσαν την Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια, την Αρτηριακή Υπέρταση και τις Βλάβες οργάνων-στόχων μέσω της αναζήτησης από έγκυρες βάσεις δεδομένων.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας δεν μπορεί να εκτιμηθεί πλήρως αλλά επί Αρτηριακής Υπέρτασης είναι υψηλή. Βρέθηκε θετική συσχέτιση των δύο νόσων μεταξύ τους αναφορικά με τη βαρύτητα καθώς και το ότι η Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια ανιχνεύεται ακόμη και στα αρχικά στάδια της υπέρτασης. Η Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια βρέθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της υπέρτασης αλλά και δείκτης άλλων βλαβών οργάνων-στόχων καθώς συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής βλάβης και με τους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης υπέρτασης.

Συμπεράσματα: Η Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να ενταχθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική προκειμένου να υπάρχει έγκαιρη διάγνωση της υπέρτασης, των βλαβών οργάνων-στόχων και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου και διαχείρισης των υπερτασικών ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια, Αρτηριακή Υπέρταση, Βλάβες οργάνων-στόχων, νοσηρότητα, θνητότητα

Hypertensive Retinopathy

Abstract

Overview: Arterial Hypertension is the main cause of morbidity and mortality due to adverse cardiovascular events caused by Target-Organ Damage. Hypertensive Retinopathy is one of such damages co-existing with many others and is present even during the early stages of Arterial Hypertension.

Aim: To investigate the prevalence of Hypertensive Retinopathy and its correlation with other Target-Organ Damages in order to assess its value as a prognostic factor of such damage.

Material and Method: The material of this study consisted of publications regarding Hypertensive Retinopathy, Arterial Hypertension and Target-Organ Damage through valid data bases.

Results: The prevalence of Hypertensive Retinopathy cannot be fully estimated but in Arterial Hypertension it is high. A positive correlation between the two diseases was found regarding their severity as well as that Hypertensive Retinopathy is present even during the early stages of hypertension. Hypertensive Retinopathy was also found to be a prognostic factor for the assessment of hypertension severity as well as for other Target-Organ Damage, since it is associated with increased risk of Left Ventricular Hypertrophy, stroke, kidney damage and the risk factors for hypertension.

Conclusions: Hypertensive Retinopathy can be included in the daily clinical practice in order to facilitate the timely diagnosis of hypertension, target-organ damage and be used as a factor of risk stratification and management of hypertensive patients.

Key-words: Hypertensive Retinopathy, Arterial Hypertension, Target-Organ Damage, morbidity, mortality.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	2
Συνομογραφίες	3
Περίληψη	4
Abstract	5
Εισαγωγή	7
Γενικό Μέρος	10
1 Αρτηριακή Υπέρταση	11
1.1 Ορισμός – Επιδημιολογία	11
1.2 Παράγοντες κινδύνου	12
1.3 Διάγνωση-Αντιμετώπιση	14
2 Αρτηριακή Υπέρταση και Βλάβες Οργάνων-Στόχων	21
3 Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια	27
3.1 Σύντομη Ανατομία του Οφθαλμού	27
3.2 Ορισμός-Κατάταξη	28
3.3 Παθογένεια	32
Ειδικό Μέρος	35
1 Σκοπός	36
2 Μεθοδολογία	36
3 Ηθική Δεοντολογία	39
4 Αποτελέσματα	40
4.1 Επίπτωση Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	40
4.2 Σχέση της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με τη βαρύτητα της Αρτηριακής Υπέρτασης και την παθογένεια	42
4.3 Σχέση Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με άλλες Βλάβες Οργάνων-Στόχων	44
4.4 Χρησιμότητα του τακτικού ελέγχου Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	48
5 Συζήτηση	52
6 Συμπεράσματα-Προτάσεις	54
Βιβλιογραφία	58

Εισαγωγή

Η ΑΥ προσβάλλει άνω του ενός δισεκατομμυρίου ατόμων παγκοσμίως και αποτελεί μια αιτία πρόωρου θανάτου και αναπηρίας, η οποία, ωστόσο, μπορεί να προληφθεί. Ένα από τα προβλήματα που τη χαρακτηρίζουν είναι ότι διαγιγνώσκεται αργά λόγω του ότι δεν παρουσιάζει συμπτώματα και εκτός αυτού, ακόμη και επί διάγνωσής της, δεν ελέγχεται σωστά για σχεδόν τους μισούς ασθενείς υπό θεραπεία, οδηγώντας σε υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι ακόμη και οι μικρές αυξήσεις της ΑΠ προκαλούν ΒΟΣ με τα κύρια όργανα που επηρεάζονται να είναι η καρδιά, τα περιφερικά αγγεία, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και οι οφθαλμοί (Addo et al, 2009; Lawes et al, 2008; Yusuf et al, 2004). Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο καθώς και νεφρική βλάβη που χαρακτηρίζονται με τη σειρά τους από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα (Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).

Η ΒΟΣ αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη επιδείνωσης της υπέρτασης, γνωστής ή μη, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την πιθανότητα ύπαρξης ΑΥ αλλά και επί διεγνωσμένης ΑΥ για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η ΥΑ αποτελεί μια συχνή και πρώιμη βλάβη οργάνου-στόχου επί ΑΥ κυρίως λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ως επίπτωση της ΑΥ αλλά και λόγω της ευαισθησίας του αμφιβληστροειδούς προς τις μικροαγγειακές αλλοιώσεις που λαμβάνουν χώρα επί αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Davenport et al, 2016).

Οι αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς λόγω ΑΥ είναι άμεσα ορατές μέσω της διενέργειας βυθοσκόπησης και ανάλογα με τα ευρήματα ταξινομείται σε διάφορα στάδια βαρύτητας, βάσει της οποίας μπορεί να εκτιμηθεί ο σχετικός καρδιαγγειακός κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας αλλά και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθώς και να διενεργηθεί διαστρωμάτωση κινδύνου που θα καθοδηγήσει τη θεραπευτική προσέγγιση (Henderson, et al, 2011; Yamanouchi et al, 2019; Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).

Βάσει των ανωτέρω ο κύριος σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας επί Αρτηριακής Υπέρτασης. Ως επιμέρους στόχοι, τέθηκαν η διερεύνηση της συσχέτισής της με άλλες Βλάβες Οργάνων-Στόχων προκειμένου να αναγνωρισθεί η αξία της ως προγνωστικός δείκτης τέτοιου είδους βλαβών.

Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη, το Γενικό και το Ειδικό. Το Γενικό Μέρος αποτελείται από τρία κεφάλαια εκ των οποίων το πρώτο αφορά στην Αρτηριακή Υπέρταση ως προς τον ορισμό της, τους παράγοντες κινδύνου καθώς και τη διαγνωστική και θεραπευτική της αντιμετώπιση. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται προσπάθεια αναγνώρισης της συσχέτισης της Αρτηριακής Υπέρτασης με τις Βλάβες Οργάνων-Στόχων. Το επόμενο κεφάλαιο αφορά στην Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια και πιο συγκεκριμένα αναφέρονται, εκτός του ορισμού της, η κατηγοριοποίηση της ανάλογα με τη βαρύτητά της καθώς και η παθογένειά της.

Το Ειδικό Μέρος της μελέτης εκτός από το σκοπό και τους στόχους της παρούσας μελέτης, συμπεριλαμβάνει την κύρια ερευνητική υπόθεση και τα ερωτήματα και ακολούθως περιγράφεται η μεθοδολογία που υιοθετήθηκε. Εν

συνεχία παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, τα οποία συζητούνται καταλήγοντας στα κύρια συμπεράσματα που προέκυψαν καθώς και στις προτάσεις για το υπό διερεύνηση θέμα.

Γενικό Μέρος

1. Αρτηριακή Υπέρταση

1.1. Ορισμός – Επιδημιολογία

Η ΑΥ αποτελεί μια χρόνια ιατρική κατάσταση κατά την οποία η αρτηριακή πίεση παρουσιάζεται αυξημένη. Ως ΑΥ ορίζεται η αύξηση της πίεσης του αίματος εντός των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών μετρούμενη σε χιλιοστά της στήλης υδραργύρου (mmHg) (Abbassi et al, 2015). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η υπέρταση ορίζεται επί ΣΑΠ >140 mmHg και/ή επί ΔΑΠ >90 mmHg (WHO, 2013). Οι υψηλές τιμές της ΑΠ μπορεί να οφείλονται στην αυξημένη καρδιακή παροχή, στην αύξηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης ή στον συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων, που είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό επηρεάζουν δυσμενώς το μέσο όρο προσδόκιμου ζωής (Kitt et al; Jordan et al, 2019).

Το 2013 εκτιμήθηκε ότι περί τα 1,13 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως ήταν υπερτασικά επηρεάζοντας έναν στους τέσσερις άνδρες και μια στις πέντε γυναίκες, ενώ το 1975 η επίπτωση ανήλθε στα 594 εκατομμύρια άτομα. Το 2018 παρατηρήθηκε μια αύξηση της τάξεως του 8,3% σε σχέση με το 2015 με επίπτωση 34,1% και 25,8% αντίστοιχα για τα δύο έτη. Επιπλέον, η επίπτωση της νόσου στις χώρες χαμηλού εισοδήματος εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 28% του πληθυσμού σε σύγκριση με το 18% στις χώρες υψηλού εισοδήματος (WHO, 2013; 2018; Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).

1.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου ΑΥ χωρίζονται στους τροποποιήσιμους, οι οποίοι επιδέχονται παρεμβάσεων προκειμένου να προληφθεί ή να ρυθμιστεί η ΑΥ, και στους μη τροποποιήσιμους, όπως παρουσιάζονται ακολούθως:

➤ Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:

- ✓ *Γενετικοί παράγοντες:* Σχετίζονται με το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ καθώς και με παράγοντες που διαταράσσουν τον μεταβολισμό της ρύθμισης νατρίου και της έκκρισης κυτταρικής ρενίνης (Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).
- ✓ *Ηλικία:* Αποτελεί έναν κατ' εξοχήν μη τροποποιήσιμο παράγοντα καθώς επηρεάζει θετικά την εκδήλωση της υπέρτασης. Μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών η υπέρταση αφορά κυρίως τη ΣΑΠ λόγω των φυσιολογικών αλλοιώσεων των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων (Unger et al, 2020).
- ✓ *Φύλο:* ενώ το ανδρικό φύλο σχετίζεται με 2,3 περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης ΑΥ κυρίως λόγω του τρόπου ζωής που ευνοεί τη νόσο, μεταξύ γυναικών η επίπτωση είναι υψηλή μετά την εμμηνόπαυση (WHO, 2018).
- ✓ *Φυλή:* έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των φυλών με τα άτομα που ανήκουν στην έγχρωμη φυλή να επιδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά ΑΥ, νωρίτερα καθώς και σε πιο επιθετική μορφή. Επιπλέον, η έγχρωμη φυλή έχει συσχετισθεί με δύο φορές περισσότερο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικών επεισοδίων, καρδιακών νόσων και νεφρικής ανεπάρκειας λόγω

ΑΥ σε σύγκριση με τα άτομα της καυκάσιας φυλής (Chatterjee et al, 2002).

➤ Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:

- ✓ *Σωματικό βάρος:* η θετική συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και του σωματικού βάρους είναι καλώς τεκμηριωμένη με τους παχύσαρκους ασθενείς να διατρέχουν κατά 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο, με την επίπτωση της νόσου στον εν λόγω πληθυσμό να κυμαίνεται μεταξύ του 20% και 30% (Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).
- ✓ *Καπνιστική συνήθεια:* οι τοξικές χημικές ουσίες που εισέρχονται στην αιματική ροή μέσω του καπνίσματος αυξάνουν την ΑΠ. Επιπλέον, αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα με αποτέλεσμα την αυξημένη ζήτηση οξυγόνου από τους καρδιακούς μύες, συμβάλλοντας στην αύξηση της ΑΠ (Ugger et al, 2020).
- ✓ *Τρόπος ζωής:* η έντονη καθιστική ζωή και η απουσία τακτικής άσκησης αυξάνει τον κίνδυνο ΑΥ καθώς σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους λόγω της υιοθέτησης ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών και την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, η οποία σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης και του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, παράγοντες που ευνοούν την αύξηση της ΑΠ (Chomidah & Kusumaningtiar, 2019).

1.3. Διάγνωση-Αντιμετώπιση

Μια από τις κυριότερες προκλήσεις που χαρακτηρίζουν τη διάγνωση της ΑΥ είναι ότι είναι ασυμπτωματική και πολλές φορές διαγιγνώσκεται τυχαία. Οι ασθενείς δεν είναι γνώστες της κατάστασής τους και δεν λαμβάνουν αγωγή, συνθήκες που οδηγούν σε υψηλή νοσηρότητα, θνητότητα και ξαφνικό θάνατο (Liao et al, 1995).

Μια ακόμη δυσκολία που χαρακτηρίζει τη διάγνωση της ΑΥ είναι το ότι οι μετρήσεις της υπόκεινται σε αναπόφευκτες αλλαγές με διακυμάνσεις από λεπτό σε λεπτό καθώς και από την εφαρμογή λανθασμένων τεχνικών που οδηγούν σε ανακρίβεια των μετρήσεων (Unger et al, 2020).

Η σταδιοποίηση της νόσου αποτελεί το πλέον χρήσιμο εργαλείο προκειμένου να εκτιμηθεί η βαρύτητά της λαμβάνοντας υπόψη και τη συννοσηρότητα. Οι κύριοι στόχοι της είναι πρωτίστως ο καθορισμός του αιτίου της υπέρτασης, η αξιολόγηση της βλάβης που έχουν ενδεχομένως προκληθεί αλλά και ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος. Βάσει αυτών καθορίζεται η αντιμετώπιση της (Williams et al, 2018).

Υπάρχει μια διαφορά όσον αφορά στην κατάταξη της ΑΥ καθώς υπάρχουν δύο ευρέως αποδεκτές κατηγοριοποιήσεις της που παρουσιάζονται στους ακόλουθους 2 πίνακες.

Πίνακας 1. Κατάταξη ΑΥ σύμφωνα με τον WHO (2013)

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
Φυσιολογική	<i><120</i>	<i>και <80</i>
Προϋπερτασικό στάδιο	<i>120-139</i>	<i>ή 80-89</i>
Στάδιο I	<i>140-159</i>	<i>ή 90-99</i>
Στάδιο II	<i>≥160</i>	<i>ή ≥100</i>

Πίνακας 2. Κατάταξη ΑΥ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 (Williams et al, 2018)

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
Ιδανική	<i><120</i>	<i>και <80</i>
Φυσιολογική	<i><130</i>	<i>και <85</i>
Υψηλή-Φυσιολογική	<i>130-139</i>	<i>ή 85-89</i>
Στάδιο 1	<i>140-159</i>	<i>ή 90-99</i>
Στάδιο 2	<i>160-179</i>	<i>ή 100-109</i>
Στάδιο 3	<i>≥180</i>	<i>ή ≥110</i>

Η κάθε κατηγορία της ΑΥ εξυπηρετεί ένα διαγνωστικό και θεραπευτικό σκοπό που περιγράφονται ακολούθως (WHO, 2018; Grosso et al, 2005):

- *Υψηλή-Φυσιολογική ΑΥ*: αυτή η κατηγορία αφορά κυρίως στην αναγνώριση των ατόμων που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από παρεμβάσεις αλλαγής του τρόπου ζωής και που ενδεχομένως θα λάβουν φαρμακευτική αγωγή επί ενδείξεων που την καθιστούν αναγκαία.

- *Υπέρταση σταδίων 1 & 2*: οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία ωφελούνται από την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας αλλά και από τις παρεμβάσεις αλλαγής τρόπου ζωής και μείωσης όλων των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.
- *Κακοήθης υπέρταση*: αφορά στην υπέρταση σταδίου 3 που ενδέχεται να οδηγήσει σε επείγουσες και υπερεπείγουσες υπερτασικές καταστάσεις λόγω απότομης, πολλές φορές επικίνδυνης, αύξησης της ΑΠ με τιμές $\geq 180/120$ mmHg. Αυτές οι κρίσεις αποτελούν ένα σύνδρομο που σχετίζεται με άμεσο κίνδυνο για τη ζωή τους ασθενούς και αποτελεί ένα κλινικό πρόβλημα που αναλογεί στο 27,5% όλων των ιατρικών επείγουσών καταστάσεων που φτάνουν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Οι άνδρες εκδηλώνουν κατά δύο φορές περισσότερο κακοήθη υπέρταση. Ωστόσο, οι υπερτασικές αυτές κρίσεις πρέπει να διαχωρίζονται διότι επί επείγουσας κρίσης η ΑΠ μπορεί να μειωθεί με αργότερο ρυθμό ενώ επί υπερεπείγουσας κρίσης η ΑΠ χρήζει μείωσης εντός λεπτών. Οι κρίσεις αυτές απαντώνται συνήθως επί ανθεκτικής υπέρτασης, μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία που οδηγεί σε απουσία ρύθμισης της ΑΠ αλλά και σε μερικούς ασθενείς που δεν έχουν διαγνωσθεί. Ο διαχωρισμός των υπερτασικών κρίσεων είναι ο ακόλουθος (Kitiyakara & Guzman; Καλαϊτζίδης & Σιαμόπουλος, 2007):
 - ✓ *Επείγουσα υπερτασική κρίση*: ΑΠ $\geq 180/110$ mmHg με ήπια ή μη ΒΟΣ άνευ κλινικής συμπτωματολογίας.
 - ✓ *Υπερεπείγουσα υπερτασική κρίση*: ΑΠ $\geq 180/130$ mmHg, με κλινική συμπτωματολογία και οξεία ΒΟΣ.

- ✓ *Ψευδής υπερτασική κρίση*: αυξημένη ΑΠ προκληθείσα από έντονο στρες και ψυχολογικούς παράγοντες και/ή πόνο.

Η *Ανθεκτική ΑΠ* αποτελεί μια ξεχωριστή κατηγορία, η οποία ορίζεται ως η ΑΠ ενός υπερτασικού ασθενούς που παραμένει πάνω από τον στόχο που έχει τεθεί παρά την ταυτόχρονη χορήγηση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικής κατηγορίας. Επί ανθεκτικής ΑΥ υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και δευτεροπαθούς αιτιολογίας για την ΑΥ. Εντός της ανθεκτικής ΑΥ συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς που λαμβάνουν άνω των τεσσάρων αντιυπερτασικών φαρμάκων αλλά έχουν την ΑΠ υπό έλεγχο. Συνεπώς, η κατηγορία αυτή αναφέρεται στους ασθενείς με ή άνευ ρυθμισμένης ΑΠ ανάλογα με τον αριθμό των ληφθέντων αντιυπερτασικών φαρμάκων (Carry et al, 2018).

Η ανθεκτική ΑΥ εκτιμάται στο 12% με 15% του υπερτασικού πληθυσμού και χαρακτηρίζεται από υψηλότερο κίνδυνο φτωχής έκβασης (Diaz et al, 2014; Smith et al, 2014; Bangalore et al, 2014). Σε μια μελέτη μεταξύ 400.000 ασθενών, αυτοί με ανθεκτική ΑΥ είχαν κατά 32% υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, 24% ισχαιμικού καρδιακού συμβάματος, 46% καρδιακής ανεπάρκειας, 14% εγκεφαλικού επεισοδίου και 6% υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας (Thomas et al, 2016).

Η διάγνωση της ΑΥ βασίζεται στη λήψη μετρήσεων της ΑΠ που εξαρτώνται από την προετοιμασία του ασθενούς, τις περιβαλλοντικές συνθήκες, το μέγεθος της περιχειρίδας καθώς και από την τεχνική λήψης της μέτρησης (Pickering et al, 2005). Λόγω των διακυμάνσεων της ΑΠ, για τη διάγνωση της

ΑΥ πρέπει να διενεργούνται κατά μέσο όρο δύο μετρήσεις αποκτηθείσες σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές περιστάσεις (Mancia et al, 2013).

Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένα κριτήρια που βασίζονται στο χώρο και στον τρόπο λήψης των μετρήσεων της ΑΠ για τον ορισμό της ΑΥ, τα οποία παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα 3 (Urger et al, 2020).

Πίνακας 3. Κριτήρια διάγνωσης ΑΥ βάσει του χώρου και του τρόπου λήψης των μετρήσεων

Χώρος & τρόπος μέτρησης	ΣΑΠ/ΔΑΠ (mmHg)
Κλινικός χώρος	≥140 και/ή ≥90
24ώρη περιπατητική καταγραφή της	
• Μέσος όρος 24ώρου	≥130 και/ή ≥80
• Μέσος όρος ημερήσιας καταγραφής	≥135 και/ή ≥85
• Μέσος όρος νυκτερινής καταγραφής	≥120 και/ή ≥70
Λήψη μετρήσεων από τον ίδιο τον ασθενή	≥135 και/ή ≥85

Για τη διαχείριση της νόσου λαμβάνονται υπόψη, εκτός από τους κατεξοχήν παράγοντες κινδύνου της ΑΥ, οι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων που είναι οι ακόλουθοι (Urger et al, 2020):

- *Παράγοντες διαστρωμάτωσης κινδύνου*
 - ✓ Υπέρταση σταδίων 1-3
 - ✓ Άνδρες άνω των 55 ετών και γυναίκες άνω των 65
 - ✓ Υπερχοληστερολαιμία
 - ✓ Συνοδά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικά σύνδρομα
 - ✓ Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

➤ *Παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης*

- ✓ Υπερχοληστερολαιμία
- ✓ Παχυσαρκία
- ✓ Καθιστική ζωή
- ✓ Απουσία σωματικής άσκησης
- ✓ Λευκωματινουρία

Ωστόσο, σχεδόν το 50% των υπερτασικών ασθενών έχουν άνω του ενός επιπρόσθετου παράγοντα κινδύνου γεγονός που αυξάνει εκθετικά τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Grosso et al, 2005).

Η φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της ΑΥ δηλαδή, η αντιυπερτασική αγωγή, συμπεριλαμβάνει τη χορήγηση διουρητικών, β-αναστολέων, ανταγωνιστών ασβεστίου, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης καθώς και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Αρχικά και επί σταδίων 1 και 2 χορηγείται μονοθεραπεία με τη χορήγηση της μικρότερης αποτελεσματικής δόσης προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση αποτυχίας ελέγχου της ΑΥ, η δοσολογία αυξάνεται και επί αποτυχίας ρύθμισης χορηγείται επιπλέον φάρμακο άλλης κατηγορίας. Ωστόσο, για την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής, η ΑΠ θα πρέπει να είναι $\geq 130/80$ mmHg με συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με το στόχο της αγωγής να τίθεται στη σταθεροποίηση της ΑΠ $< 130/80$ mmHg (Whelton et al, 2018).

Η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη διαχείριση της νόσου. Ωστόσο, η μη συμμόρφωση στη θεραπεία είναι υψηλή και εκτιμάται ότι μεταξύ του 50% και του 80% των υπέρτασικών ασθενών επιδεικνύουν υποβέλτιστη συμμόρφωση. Οι κυριότεροι λόγοι αυτής της συνθήκης συμπεριλαμβάνουν το μεγάλο αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων, την πολυπλοκότητα της δοσολογίας, το κόστος, τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και τη φτωχή σχέση μεταξύ ασθενούς και θεράποντος ιατρού (van der Laan, 2017).

Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή της ΑΥ, η διαχείριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου διαδραματίζει μια σημαντική πτυχή στην αντιμετώπιση της νόσου. Η μείωση της πρόσληψης άλατος και της κατανάλωσης αλκοόλ, η υιοθέτηση μια κατάλληλης διατροφής που θα χαρακτηρίζεται και από τη μείωση πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών με κύριο στόχο την επίτευξη του ιδανικού σωματικού βάρους, καθώς ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται θετικά με την ΑΥ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για τον έλεγχο της ΑΠ (Ramaswamy et al, 2016). Επιπλέον, η συμπερίληψη της σωματικής άσκησης στην καθημερινότητα των ασθενών και η διακοπή του καπνίσματος αποτελούν τις κύριες πτυχές της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ΑΥ (Flack & Adekola, 2020; Davis et al, 2007; Frisoli et al, 2011; Scuteri et al, 2012).

2. Αρτηριακή Υπέρταση και Βλάβες Οργάνων-Στόχων

Ως ΒΟΣ ορίζεται η προκληθείσα λόγω υπέρτασης βλάβη σε όργανα που επηρεάζονται από την χρόνια αυξημένη ΑΠ και θεωρείται μια από τις κύριες σοβαρές επιπλοκές της νόσου που συνεπάγεται φτωχής πρόγνωσης και μειωμένου προσδόκιμου ζωής μεταξύ υπερτασικών ασθενών. Αυτό οφείλεται στα προκύπτοντα καρδιαγγειακά νοσήματα, που σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα, θνητότητα και ξαφνικό θάνατο, καθώς και με μια σημαντική οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση τόσο για τον ίδιο τον ασθενή και την οικογένειά του όσο και την κοινωνία εν γένει, κυρίως διότι η ΑΥ απαντάται και στα δύο φύλα κατά την παραγωγική τους μέση ηλικία (Opadijo et al, 2003; Ike et al, 2003; Aligbe et al, 2002; Oladapo et al, 2012; Τσιούφης, 2018).

Ως όργανα-στόχοι ορίζονται τα συστήματα του οργανισμού που υπόκεινται σε βλάβες λόγω της ΑΥ (Abbassi et al, 2015) τα οποία είναι τα ακόλουθα:

- *Καρδιά:* επί υπέρτασης και με το πέρασμα του χρόνου, η αριστερή κοιλία σταδιακά χαρακτηρίζεται από ακαμψία και υπονόμευση της διαστολικής πλήρωσης. Παρατηρείται ΥΑΚ που μπορεί να περιγραφεί ως η πάχυνση του κοιλιακού τοιχώματος, λόγω προσπάθειας αντιμετώπισης του αυξημένου έργου που απαιτείται από την καρδιά λόγω της αύξησης της ΑΠ, οδηγώντας ταυτόχρονα στην αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και ενέργειας της καρδιακής παροχής (Aronow, 2017; Gallu et al, 2020). Για την ανίχνευση βλαβών λόγω ΑΥ στην καρδιά διενεργείται καρδιογράφημα 12 απαγωγών για την ανίχνευση ΥΑΚ αλλά η εξέταση εκλογής τείνει να είναι το ηχωκαρδιογράφημα λόγω της δυνατότητας εκτίμησης του τοιχώματος

της αριστερής κοιλίας και των διαμέτρων της κοιλότητας προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η μάζα της αριστερής κοιλίας, να καθοριστεί το μέγεθος του αριστερού κόλπου καθώς και οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της (Perrone-Filardi et al, 2017). .

- *Εγκέφαλος*: οι επιπτώσεις της ΑΥ στον εγκέφαλο αφορούν είτε τα παροδικά ισχαιμικά είτε τα μόνιμα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που είναι και οι πιο συχνές εκδηλώσεις. Οι πρώιμες υποκλινικές αλλοιώσεις μπορούν να ανιχνευθούν με αυξημένη ευαισθησία μέσω της διενέργειας μαγνητικής τομογραφίας και συμπεριλαμβάνουν αλλοιώσεις στη λευκή ουσία, τα σιωπηλά εγκεφαλικά επεισόδια, τις μικροαιμορραγίες καθώς και την ατροφία. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική και γι' αυτό το λόγο διενεργούνται έλεγχοι για νευρολογικές διαταραχές, ελάττωση της γνωστικής λειτουργίας και απώλειας μνήμης (Mancia et al, 2013).
- *Περιφερικά αγγεία*: τα σημεία των περιφερικών αγγείων που σχετίζονται με την ΑΥ συμπεριλαμβάνουν την απώλεια σφίξεων στις αρτηρίες ενός ή περισσότερων άκρων καθώς και τα ανευρύσματα αορτής ή περιφερικών αγγείων μέσω της διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων, όπως του υπερήχου. Η παρουσία αγγειακής βλάβης σε υποκλινικό ασυμπτωματικό στάδιο μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ΒΟΣ με την πιο συχνή αρτηρία που ελέγχεται να είναι η καρωτιδική (Perrone-Filardi et al, 2017).

- *Νεφροί*: οι αγγειακές αλλοιώσεις λόγω ΑΥ εντοπίζονται στο νεφρικό παρέγχυμα το οποίο υπόκειται σε βλάβη, η οποία είναι εμφανής μέσω της αύξησης της κρεατινίνης στο πλάσμα και σε πρώιμο στάδιο από την παρουσία αλβουμινουρίας. Ένας ακόμη δείκτης της βλάβης στους νεφρούς είναι η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) (Cianci et al, 2011; Yamanouchi et al, 2019).
- *Οφθαλμός*: Η υπέρταση προκαλεί τόσο οξείες όσο και χρόνιες οφθαλμικές αλλοιώσεις που συμπεριλαμβάνουν την χοριοειδοπάθεια, την αμφιβληστροειδοπάθεια και την οπτική νευροπάθεια (Hammond et al, 2006). Οι αλλοιώσεις αυτές εντοπίζονται εύκολα μέσω της βυθοσκόπησης.

Λόγω του ότι η ΑΥ αποτελεί μια «σιωπηρή νόσο», τη στιγμή της διάγνωσης ενδέχεται να έχουν ήδη προκληθεί ΒΟΣ, όπως βρέθηκε στη μελέτη των Oladapo et al (2012). Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ 415 νεοδιεγνωσμένων υπερτασικών ασθενών βρέθηκε ότι το 43,1% είχε ενδείξεις ΒΟΣ, οι οποίες συσχετίσθηκαν σημαντικά με υψηλότερη ΣΑΠ και ΔΑΠ. Η επίπτωση της ΥΑΚ ανήλθε στο 27,9%, της κολπικής μαρμαρυγής στο 16,4%, της αλβουμινουρίας στο 16,4%, πρωτεϊνουρίας στο 15,2%, ΥΑ στο 2,2%, εγκεφαλικό επεισόδιο στο 6,3% και περιφερική αγγειακή νόσος στο 3,6%. Οι καρδιαγγειακές νόσοι συνολικά ανήλθαν στο 10,8%. Επιπλέον, κατά τη σύγκριση των ασθενών με νορμοτασικά άτομα βρέθηκε ότι επί ΑΥ οι πιθανότητες ΒΟΣ ήταν 3,61 φορές υψηλότερη, 4,76 επί ΑΠ $\geq 180/110$ mmHg και 1,85 επί σακχαρώδους διαβήτη.

Σε μια άλλη μελέτη μεταξύ 219 υπερτασικών ασθενών βρέθηκε ότι το 47,5% (104 ασθενείς) είχαν ΒΟΣ οι οποίες σχετίσθηκαν με υψηλότερα επίπεδα τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ. Οι ασθενείς με ΑΠ $\geq 180/110$ mmHg είχαν 6 φορές

περισσότερες πιθανότητες ΒΟΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΑΠ <140/90 mmHg. Επιπλέον, βρέθηκε μια τάση εκθετικής αύξησης των ΒΟΣ σε συνάρτηση με την αύξηση της ΑΠ. Σε αυτή τη μελέτη ωστόσο, οι γυναίκες είχαν μικρότερες πιθανότητες εκδήλωσης ΒΟΣ (Addo et al, 2009).

Η ΑΥ συσχετίζεται με την περιφερική παχυσαρκία, την υπερχοληστερολαιμία, και τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου όλα εκ των οποίων αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά των μεταβολικών συνδρόμων. Οι Mule et al (2005) στη μελέτη τους μεταξύ 353 υπερτασικών ασθενών άνευ καρδιαγγειακών και νεφρικών νοσημάτων βρήκαν ότι επί μεταβολικού συνδρόμου η ΥΑΚ ανήλθε στο 57,7%, η αλβουμινουρία στο 36,2% και η ΥΑ στο 87,7% ενώ τα ποσοστά αυτά μεταξύ των ασθενών άνευ μεταβολικού συνδρόμου ανήλθαν στο 24,1%, 19,3% και 48,4% αντίστοιχα.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και των ΒΟΣ, οι οποίες είναι μεγαλύτερης βαρύτητας από το αναμενόμενο μεταξύ νεοδιεγνωσμένων με ΑΥ ασθενών όπως υποστηρίζει ο Prakash (2019). Αναλυτικότερα, στη μελέτη του συμμετείχαν 150 νεοδιεγνωσμένοι υπερτασικοί ασθενείς μέσης ηλικίας $51,54 \pm 11,64$ ετών με τους 91 εξ' αυτών να έχουν τουλάχιστον μια βλάβη σε όργανο-στόχο. Η ΥΑ ανήλθε στο 20,67%, η αλβουμινουρία στο 44,67%, η ΥΑΚ μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο 20,67% και μέσω ηχοκαρδιογραφήματος στο 29,33% και η διαστολική και συστολική δυσλειτουργία στο 21,33% και 3,33% αντίστοιχα. Η ΥΑ κατηγορίας III κατά KWB συσχετίσθηκε θετικά με τη βαρύτητα της υπέρτασης.

Η διαστρωμάτωση κινδύνου ΒΟΣ αποτελεί μια σημαντική πτυχή της διαχείρισης της ΑΥ και εξαρτάται και από τους παράγοντες κινδύνου υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας επί ΑΥ που παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα 4 (Mancia et al, 2013; van der Laan, 2017).

Πίνακας 4. Παράγοντες εκτίμησης κινδύνου ΒΟΣ επί ΑΥ		
Παράγοντες κινδύνου	ΒΟΣ	Συσχέτιση με νόσο
<ul style="list-style-type: none"> • Οικογενειακό ιστορικό • Ηλικία: άνδρες >55 ετών, γυναίκες >65 ετών • Υψηλή ΔΑΠ • Κάπνισμα • LDL >130 mg/dl • HDL: άνδρες <40 mg/dl, γυναίκες <45 mg/dl • Τριγλυκερίδια >150 mg/dl • Σάκχαρο νηστείας >100 mg/dl • Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη • Περίμετρος μέσης: άνδρες >102 cm, γυναίκες >88 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερτροφία αριστερής κοιλίας • Αύξηση κρεατινίνης • Μείωση του eGFR • Αύξηση κνημοβραχιόνιου δείκτη • Αθηρωματική πλάκα στην καρωτιδική αρτηρία 	<ul style="list-style-type: none"> • Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο • Καρδιακή νόσος • Χρόνια νεφρική νόσος • Περιφερική αρτηριοπάθεια • ΥΑ σταδίου III

Η διαστρωμάτωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου βάσει του σταδίου της ΑΥ και της ΒΟΣ παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 (WHO, 2018).

Πίνακας 5. Διαστρωμάτωση κινδύνου επί ΑΥ

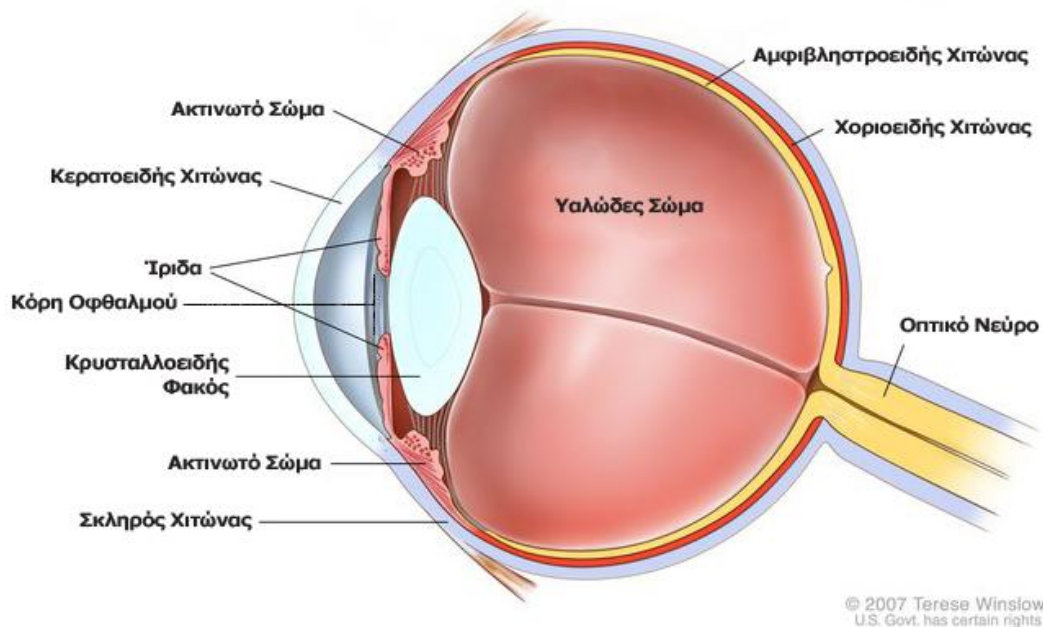
Παράγοντες κινδύνου	Υψηλή- Φυσιολογική ΑΠ	Στάδιο I	Σταδίο II	Στάδιο II
Άνευ παραγόντων κινδύνου	<i>Μικρός</i>	<i>Μικρός</i>	<i>Μέσος</i>	<i>Υψηλός</i>
1-2 παράγοντες κινδύνου	<i>Μικρός</i>	<i>Μέσος</i>	<i>Μέσος</i>	<i>Υψηλός</i>
Τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, νεφρική βλάβη, καρδιαγγειακή νόσος	<i>Υψηλός</i>	<i>Υψηλός</i>	<i>Υψηλός</i>	<i>Υψηλός</i>

Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και η συσχέτιση της ΑΥ με τις συστημικές νόσους ήταν ο στόχος μιας διατμηματικής μελέτης μεταξύ 338 νεοδιεγνωσμένων υπερτασικών ασθενών μέσης ηλικίας 57 ετών. Κακοήθης υπέρταση βρέθηκε στο 51% των συμμετεχόντων με τους πιο συχνούς παράγοντες κινδύνου να είναι η υπερχοληστερολαιμία στο 71%, η έλλειψη σωματικής άσκησης στο 68,82% και η παχυσαρκία στο 68%. Το 84,6% παρουσίασε τουλάχιστον μια ΒΟΣ με το εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι η πιο συχνή επιπλοκή της ΑΥ, ακολουθούμενη από την ΥΑΚ στο 21,9%, τη νεφρική βλάβη στο 12,1, την καρδιακή ανεπάρκεια στο 2,9%, την ΥΑ στο 2,4% και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στο 0,6%. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η καθυστερημένη διάγνωση της ΑΥ σχετίζεται εκθετικά με αύξηση βλαβών στα όργανα-στόχους που αιτιολογούν την υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα επί ΑΥ (Mganou-Gnindjio et al, 2018).

3. Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια

3.1. Σύντομη Ανατομία του Οφθαλμού

Ο οφθαλμός είναι το αισθητήριο όργανο της όρασης αποτελούμενο από τρεις βασικούς χιτώνες. Ο πρώτος εξ' αυτών, ο σκληρός χιτώνας, συμπεριλαμβάνει τον κερατοειδή ο οποίος αποτελεί το εμπρόσθιο τμήμα του. Ο χοριοειδής χιτώνας, ονομαζόμενος και χιτώνας αγγείωσης αποτελεί τον δεύτερο. Ο εσωτερικός νευρικός χιτώνας του οφθαλμού είναι ο αμφιβληστροειδής, ένας νευροαισθητηριακός εσωτερικός χιτώνας του βολβού, εκτεινόμενος από το οπτικό νεύρο έως και την προιονωτή περιφέρεια με πάχος μεταξύ 0,1-0,2μm περιφερικά και έως 0,4μm στον οπίσθιο πόλο. Η ωχρά κηλίδα που βρίσκεται πλησίον του οπτικού νεύρου είναι υπεύθυνη για τη λεπτομερή όραση. Ο οπίσθιος πόλος του οφθαλμού λειτουργεί ως ο χώρος εισόδου των νεύρων, της αρτηρίας και της φλέβας. Το οπτικό νεύρο είναι υπεύθυνο για την αποστολή πληροφοριών από τον αμφιβληστροειδή προς τον εγκέφαλο προκειμένου να μετατραπούν σε οπτική εικόνα. Το υαλώδες σώμα είναι προσκολλημένο στον αμφιβληστροειδή και η ίριδα είναι το τμήμα που προσδίδει το χρώμα στη μέση της οποίας βρίσκεται η κόρη με ρόλο διαφράγματος (Wong et al, 2005) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1 Σύντομη ανατομία του οφθαλμού

3.2. Ορισμός-Κατάταξη

Ως ΥΑ ορίζεται η βλάβη που προκαλείται στον αμφιβληστροειδή εξαιτίας της υψηλής ΑΠ και αποτελεί μια από τις πιο συχνές επιπλοκές της ΑΥ. Ο αμφιβληστροειδής είναι ένα εκ των οργάνων-στόχων που καταστρέφονται από την εμμένουσα συστηματική υπέρταση κυρίως διότι τα υποβαλλόμενα αιμοφόρα αγγεία του οφθαλμού σε υψηλή ΑΠ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα υπόκεινται σε βλάβες όπως στένωση, αιμορραγία και διόγκωση (Wong et al, 2005; Abbassi et al, 2015).

Η ΑΥ οδηγεί στην μικροαγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη στένωση των αρτηριολίων, αιμορραγία καθώς και κηλίδες. Η διάγνωση της ΥΑ μπορεί να γίνει εύκολα μέσω της βυθοσκόπησης με τη χρήση μη μυδριατικής κάμερας λαμβάνοντας εικόνες 45⁰ με τουλάχιστον μια εστιασμένη στην ωχρά κηλίδα και άλλη μία στον οπτικό δίσκο (Ali et al, 2019).

Μια εκ των πρώτων κλιμάκων που κατηγοριοποιούν την ΥΑ είναι αυτή που προτάθηκε από τους Keith et al (1939) και ονομάζεται κλίμακα Keith-Wagener-Barker (KWB) συμπεριλαμβάνοντας 4 κατηγορίες βάσει της βαρύτητας της ΥΑ που παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα 6:

Πίνακας 6. Κατάταξη ΥΑ κατά KWB

Κατηγορία	Σημεία	Συμπτώματα
I: ήπια ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Ήπια γενικευμένη στένωση αρτηριολίων • Λόγος αρτηριών-φλεβών $\geq 1:2$ 	Άνευ
II: μέτρια ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Εστιακή στένωση • Αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις • Μέτρια έως σοβαρή σκλήρυνση των αρτηριολίων • Έντονο αντανακλαστικό φωτός • Λόγος αρτηριών-φλεβών $< 1:2$ 	Ασυμπτωματική ΥΑ
III: ήπια αγγειοσυσπαστική ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Σημεία κατηγορίας II • Αιμορραγίες • Εξιδρώματα • Βαμβακόμορφες κηλίδες • Σκλήρυνση & αλλοιώσεις των αρτηριολίων 	Συμπτωματική ΥΑ
IV: κακοήθης	<ul style="list-style-type: none"> • Σημεία κατηγορίας III • Οίδημα θηλής 	Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος - Μειωμένη επιβίωση

Η κατηγοριοποίηση κατά KWB είναι αυτή που χρησιμοποιείται ευρέως με τους Wong και Mitchell να προτείνουν ένα πιο απλοποιημένο σύστημα, το οποίο παρουσιάζεται στον ακόλουθο Πίνακα 7, λαμβάνοντας υπόψη τη στένωση των αρτηριολιών με τη φυσιολογική διάμετρο να θεωρείται αυτή των 0,5-1 μm. (Wong & Mitchell, 2007):

Πίνακας 7. Κατάταξη ΥΑ κατά Wong & Mitchell

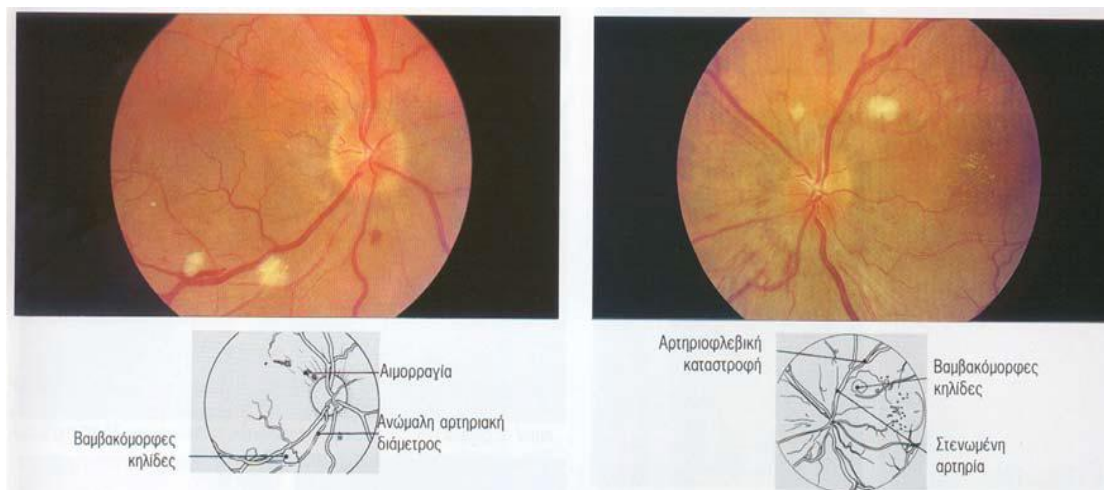
Κατηγορία	Σημεία	Συστημική συσχέτιση
Ήπια ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Γενικευμένη στένωση αρτηριολιών ✓ Εστιακή στένωση αρτηριολιών ✓ Αρτηριοφλεβική διασταύρωση ✓ Θολότητα του τοιχώματος των αρτηριολιών 	Μέτρια συσχέτιση με εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και θνητότητα
Μέτρια ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα σημεία: <ul style="list-style-type: none"> • Αιμορραγία • Μικροανεύρυσμα • Βαμβακόμορφες κηλίδες • Σκληρά εξιδρώματα 	Ισχυρή συσχέτιση με: <ul style="list-style-type: none"> • Υποκλινικό εγκεφαλικό επεισόδιο • Ελάττωση γνωστικής λειτουργίας • Καρδιαγγειακή θνητότητα
Κακοήθης ΥΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Σημεία μέτριας ΥΑ • Οίδημα θηλής 	Ισχυρή συσχέτιση με θνητότητα

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάταξη της ΥΑ το 2013 υιοθετήθηκε η κατάταξη κατά KWB με την προσθήκη οιδήματος ωχράς κηλίδας στο στάδιο IV (Mancia et al, 2013), αλλά σε κάθε περίπτωση όλες οι κατηγοριοποιήσεις της ΑΥ αναγνωρίζουν τα ίδια σημεία. Ωστόσο, έχει προταθεί η περαιτέρω απλοποίηση της κατάταξης της στην καθημερινή πρακτική για μεγαλύτερη ευκολία ως προς τη διαστρωμάτωση κινδύνου μεταξύ των υπερτασικών ασθενών (Chen et al, 2020).

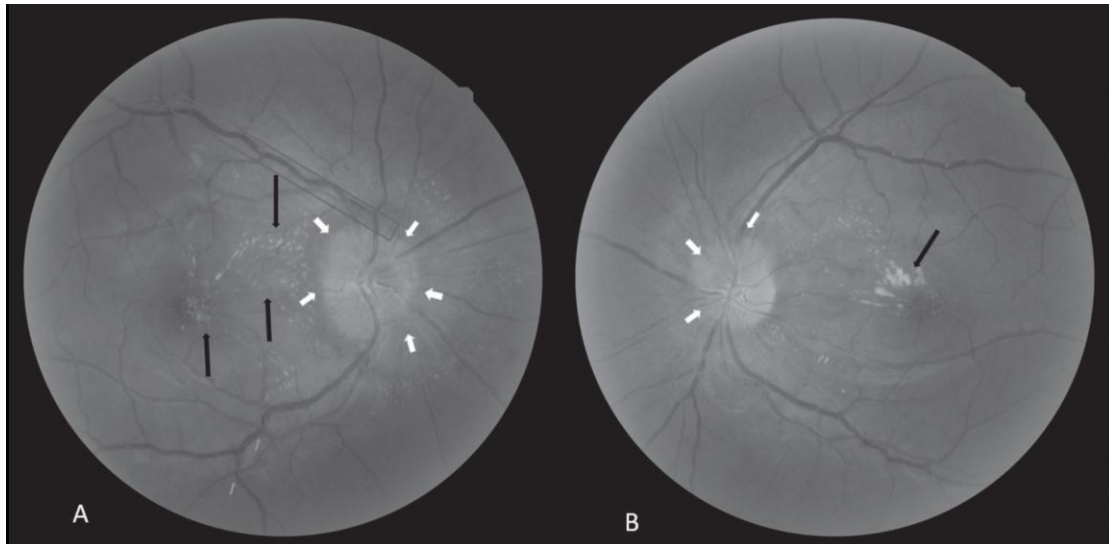
Η ΥΑ είναι συνήθως ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται βάσει των βυθοσκοπικών ευρημάτων με τα ακόλουθα να αποτελούν τα κυριότερα σημεία της νόσου, τα οποία αποτυπώνονται στην Εικόνα 2, και αφορούν τις αλλοιώσεις (Chatterjee et al, 2002):

- Στις αρτηριοφλεβικές διακλαδώσεις
- Στις αρτηρίες
- Στην ωχρά κηλίδα
- Στο οπτικό νεύρο,

και στην Εικόνα 3 απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις ΥΑ σταδίου 4



Εικόνα 2 Χαρακτηριστικές αλλοιώσεις αμφιβληστροειδούς λόγω ΥΑ



Εικόνα 3 ΥΑ σταδίου 4 κατά KWB (A= αριστερός οφθαλμός B= δεξιός οφθαλμός, μαύρα βέλη: ξηρά εξιδρώματα, άσπρα βέλη: οίδημα οπτικής θηλής, γκρι βέλη: αρτηριοφλεβική διασταύρωση, άσπρο πλαίσιο ελίκωση φλεβών)

3.3. Παθογένεια

Η ΥΑ περιγράφει είναι εύρος μικροαγγειακών αλλοιώσεων μεταξύ ατόμων με αυξημένη ΑΠ και μπορεί να διαχωριστεί σε αρκετά στάδια. Το πρώτο εξ' αυτών αφορά στο αγγειοσυσπαστικό στάδιο, κατά το οποίο μια οξεία αύξηση της ΑΠ προκαλεί αύξηση του αγγειακού τόνου με κλινική εκδήλωση μια γενικευμένη στένωση των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς ενώ επί μεγαλύτερης ηλικίας με αθηροσκλήρωση παρατηρείται εστιακή στένωση. Σε αγγεία με σοβαρή αθηροσκλήρωση, η οποία παρεμποδίζει συγκεκριμένα αγγειακά τμήματα, παρατηρείται εστιακή στένωση των αρτηριολίων (Wong & Mitchell, 2004)

Το σκληρωτικό στάδιο (2^ο στάδιο) της ΥΑ προκαλείται από τη χρόνια αυξημένη ΑΠ και χαρακτηρίζεται από υπερπλασία και εκφυλισμό του τοιχώματος των αρτηριολίων. Αυτές οι σκληρωτικές αλλοιώσεις οδηγούν σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές που συμπεριλαμβάνουν τα μακροανευρύσματα,

τα μικροανευρύσματα, το οίδημα καθώς και την αναδιαμόρφωση των αγγείων (Keith et al, 1939). Επιπλέον, σε αυτό το στάδιο παρατηρείται και η αρτηριοφλεβική διασταύρωση με επακόλουθη συμπίεση των αγγείων. Το ακόλουθο στάδιο αφορά στην κατάρρευση της αυτορρύθμισης λόγω ενδοθηλιακής βλάβης και εναπόθεσης προϊόντων αίματος στο αγγειακό τοίχωμα, ονομαζόμενο εξιδρωτικό στάδιο. Οι επιπτώσεις αυτού του σταδίου συμπεριλαμβάνουν βαμβακόμορφες κηλίδες, αιμορραγίες καθώς και σκληρά εξιδρώματα (Henderson et al, 2011).

Οι δομικές αλλοιώσεις των αγγειακών τοιχωμάτων του αμφιβληστροειδούς που προκαλούνται λόγω ΑΥ είναι είτε εστιακές είτε γενικευμένες στενώσεις και η πάχυνση των αρτηριολίων οδηγεί στη συμπίεση των φλεβών, που εκδηλώνεται ως αρτηριοφλεβική δυσπλασία. Αυτό οφείλεται στο ότι οι φλέβες συρρικνώνονται χάνοντας τη γραμμική πορεία τους και πολλές φορές ενδέχεται να παρεμποδίσουν την όραση (Henderson, et al, 2011). Η εντοπισμένη ισχαιμία του ινώδους χιτώνα του οπτικού νεύρου προκαλεί τις βαμβακόμορφες κηλίδες και η κατάρρευση του φράγματος αίματος-αμφιβληστροειδούς οδηγεί στην αποβολή αίματος με εκδήλωση αιμορραγίας ή την αποβολή λιπιδίων που εκδηλώνεται υπό τη μορφή των σκληρών εξιδρωμάτων. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση λόγω αυξημένης ΑΠ προκαλεί ισχαιμία του οπτικού νεύρου και οίδημα θηλής (Fraser-Bell et al, 2017).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την παθογένεια της ΥΑ. Το ενδοθήλιο, αποτελούμενο από 1,2 δισεκατομμύρια κύτταρα με βάρος που ξεπερνά το 1,5 κιλό, καταλαμβάνει μια έκταση 400 m² και σχηματίζει μια λεπτή εύκαμπτη κυτταρική στοιβάδα, η οποία έρχεται σε άμεση επαφή με την

αιματική ροή, αποτελώντας το εσωτερικό στρώμα του αγγειακού τοιχώματος (Fuchs & Whelton, 2020).

Οι πιο σημαντικές λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι η ρύθμιση της φλεγμονής, του αγγειοκινητικού τόνου, η προαγωγή και η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων μεταξύ άλλων (Godo & Shomokawa, 2017) με το νιτρικό οξειδίο να αποτελεί τον κύριο φυσιολογικό μεσολαβητή του (Fosterman & Sessa 2012). Ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται μια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανατομικώς άθικτα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά επί διέγερσής τους αντί να καθορίζουν την παραγωγή του νιτρικού οξέως υπόκεινται σε απόπτωση και επί αύξησης της ΑΠ αυξάνεται η παραγωγή υπεροξειδίων με ταυτόχρονη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξέος (Gimbrane & Garcia-Cardena, 2016).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών στην αιματική ροή, οι οποίες ρυθμίζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγοντας ενδοθηλίνη (Davenport et al, 2016). Επί ΑΥ, η βιοδιαθεσιμότητα της ενδοθηλίνης αυξάνεται παράλληλα με τη μείωση του νιτρικού οξειδίου. Ως συνέπεια, το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο επιδεικνύει φτωχή αγγειοκινητική λειτουργία (Flammer et al, 2012).

Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας επί Αρτηριακής Υπέρτασης. Ως επιμέρους στόχοι, τέθηκαν η διερεύνηση της συσχέτισής της με άλλες Βλάβες Οργάνων-Στόχων προκειμένου να αναγνωρισθεί η αξία της ως προγνωστικός δείκτης τέτοιων βλαβών.

2. Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη δεν αποτελεί πρωτογενή έρευνα αλλά πρόκειται για μια ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με κύριο στόχο την αναγνώριση, αξιολόγηση και ερμηνεία των σχετικών με το θέμα δημοσιεύσεων, έτσι ώστε να μπορέσει να διενεργηθεί μια ανάλυση του υπό μελέτη ζητήματος, οδηγώντας στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και προτάσεων σύμφωνα με τα ευρήματα άλλων μελετών (Γαλάνης, 2009; Σαχίνη-Καρδάση, 2007).

Για την επίτευξη των ανωτέρω, ακολουθήθηκε η μεθοδολογία που προτείνεται για της ανασκοπικές μελέτες, που περιγράφεται ακολούθως (Γαλάνης, 2009; 2013; Σαχίνη-Καρδάση, 2007):

- Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση πηγών προκειμένου να γίνει αποσαφήνιση των όρων και των ορισμών που περιγράφουν το υπό μελέτη ζήτημα.
- Ακολούθησε η ανάπτυξη και η αποσαφήνιση του ερευνητικού προβλήματος και τέθηκε η κύρια *ερευνητική υπόθεση* η οποία ήταν ότι η Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί μια πρώιμη επιπλοκή

της Αρτηριακής Υπέρτασης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της λόγω της χρησιμότητάς της στη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών με στόχο τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζονται με την Αρτηριακή Υπέρταση.

- Για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της ερευνητικής υπόθεσης τέθηκαν τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:
 - ✓ Ποια είναι η επίπτωση της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας επί Αρτηριακής Υπέρτασης;
 - ✓ Πως συσχετίζεται με τη Βλάβη οργάνων-στόχων;
 - ✓ Ποια είναι η προγνωστική της αξία;
 - ✓ Ποια είναι η χρησιμότητά της στην κλινική πρακτική προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών;

Όσον αφορά στην τεχνική συλλογής των δημοσιεύσεων, αυτή βασίστηκε στις αρχές αναζήτησης για τη συγγραφή επιστημονικών άρθρων και πιο συγκεκριμένα:

- Αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις σε έγκυρες βάσεις δεδομένων που στην προκειμένη περίπτωση ήταν: PubMed, Google Scholar και Scopus
- Η αναζήτηση στις ανωτέρω βάσεις δεδομένων βασίστηκε στις λέξεις κλειδιά που ορίστηκαν σύμφωνα με τα ερευνητικά ερωτήματα και στην Ελληνική γλώσσα ήταν οι ακόλουθες:

- ✓ Υπερτασική Αμφιβληστροειδοπάθεια
- ✓ Αρτηριακή Υπέρταση
- ✓ Βλάβες Οργάνων-Στόχων
- ✓ Νοσηρότητα
- ✓ Θνητότητα

Και στην Αγγλική Γλώσσα:

- ✓ Hypertensive Retinopathy
 - ✓ Hypertension
 - ✓ Target-organ damage
 - ✓ Morbidity
 - ✓ Mortality
- Το ακόλουθο βήμα της διαδικασίας αναζήτησης αφορούσε στον καθορισμό φίλτρων αναζήτησης που βασίστηκαν στις λέξεις κλειδιά και συμπεριελάμβαναν:
- ✓ Τη διαθεσιμότητα της δημοσίευσης
 - ✓ Το είδος της δημοσίευσης
 - ✓ Τη γλώσσα, που συμπεριελάμβανε την Ελληνική και την Αγγλική
- Μετά την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων των δημοσιεύσεων που προέκυψαν από τα ανωτέρω βήματα, διενεργήθηκε περαιτέρω αναζήτηση, η οποία συμπεριελάμβανε τα ακόλουθα:

- ✓ Χρήση ακόμη πιο εξειδικευμένων λέξεων κλειδίων για τον εντοπισμό πιο στοχευμένων δημοσιεύσεων
- ✓ Αναζήτηση δημοσιεύσεων συγκεκριμένων συγγραφέων καθώς και
- ✓ Αναζήτηση ερευνών που κρίθηκαν απαραίτητες μετά την αξιολόγηση των βιβλιογραφικών αναφορών των δημοσιεύσεων που είχαν ήδη ανευρεθεί.

Η ταξινόμηση του υλικού που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη έγινε βάσει των αναγκών της.

3. Ηθική Δεοντολογία

Τηρήθηκαν όλοι οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που διέπουν τις ανασκοπικές μελέτες και πιο συγκεκριμένα (Γαλάνης, 2009; 2013):

- Υπάρχει αναφορά όλων των βιβλιογραφικών παραπομπών που συμπεριελήφθησαν και
- Γίνεται χρήση εισαγωγικών στην περίπτωση που κρίθηκε απαραίτητη η αυτούσια μεταφορά κειμένου.

4. Αποτελέσματα

4.1. Επίπτωση Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

Η επίπτωση της νόσου δεν μπορεί να εκτιμηθεί επακριβώς καθώς πολλές μελέτες έχουν βρει διαφορετικά ποσοστά κυρίως λόγω του ότι υπάρχει ανομοιογένεια όσον αφορά στον αριθμό του δείγματος των εν λόγω μελετών, αλλά αυτό που διαφαίνεται είναι ότι επί ΑΥ η επίπτωση της ΥΑ είναι υψηλή. Στη μελέτη των Oladapo et al (2012) μεταξύ 415 υπερτασικών ασθενών η ΥΑ ανήλθε στο 80%, ήτοι 332 ασθενείς, εκ των οποίων οι 167 είχαν ΥΑ πρώτου βαθμού, οι 156 δεύτερου και 9 ασθενείς τρίτου ενώ στη μελέτη των Katedi et al (2014) η επίπτωση ανήλθε στο 83,6%.

Οι Ates et al (2014) βρήκαν ότι μεταξύ 159 υπερτασικών ασθενών το 17,6% είχε ΥΑ βαθμού I, το 17,6% βαθμού II και το 7,5% τρίτου βαθμού. Ωστόσο, μεταξύ των 79 ασθενών της μελέτης που είχαν ασυμπτωματική ΒΟΣ, βρέθηκε ότι οι 13 είχαν πρώτου βαθμού ΥΑ, οι 15 δεύτερου και οι 12 τρίτου βαθμού. Οι Del Brutto et al (2016) βρήκαν ότι η ΥΑ σταδίου I ανήλθε στο 37% και η σταδίου II στο 17% των υπερτασικών ασθενών.

Στη μελέτη των Triantafyllou et al (2014), μεταξύ 103 ατόμων, 66 νεοδιεγνωσμένων υπερτασικών και 37 νορμοτασικών, βρέθηκε ότι οι πρώτοι είχαν σε ποσοστό 40,9% βλάβες του αμφιβληστροειδούς καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ΥΑ σχετίζεται με την πιθανότητα διάχυτης μικροαγγειακής διατάραξης ακόμη και στα πρώιμα στάδια της υπέρτασης.

Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο λόγος γιατί ορισμένοι ασθενείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν οξεία οφθαλμική βλάβη από άλλους με παρόμοια επίπεδα ΑΠ. Οι Henderson et al (2012) διερεύνησαν,

μεταξύ 21 υπερτασικών ασθενών υπό αντιυπερτασική αγωγή, τους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΥΑ βαθμών III & IV επί επείγουσας υπερτασικής κρίσης. Το 33% των συμμετεχόντων είχαν ΥΑ βαθμών II & IV οι οποίοι ήταν σημαντικά νεότεροι από αυτούς άνευ της νόσου με μέση ηλικία τα 33 έτη έναντι των 50 ετών. Η μέση αρτηριακή πίεση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες με τους συγγραφείς να καταλήγουν στο ότι οι νεότεροι ασθενείς ενδεχομένως να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΥΑ βαθμών I & IV επί υπερτασικής κρίσης με μια πιθανή εξήγηση να είναι η απουσία αντισταθμιστικών μηχανισμών ή το γεγονός ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς δεν ελέγχονται συχνά για τη νόσο λόγω της αυξημένης συννοσηρότητας και θνητότητας που τους χαρακτηρίζει. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της δυσκολίας που χαρακτηρίζει την απουσία ακριβούς εκτίμησης της επίπτωσης της νόσου.

Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, οι Omotoso et al (2016) μεταξύ 240 ασθενών, βρήκαν ότι επί ΥΑ οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας με μεγαλύτερης διάρκειας ΑΥ και υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος με θετική συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων. Η επίπτωση της ΥΑ ανήλθε στο 78% και όσον αφορά στη βαρύτητα της νόσου το 35,4% είχε ΥΑ σταδίου I, το 36,3% σταδίου II και το 5,4% σταδίου 3. Ένα ακόμη εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η ΥΑ συσχετίσθηκε με την υπερχοληστερολαιμία με τους συγγραφείς να συμπεραίνουν ότι η ΥΑ είναι ένα συχνό εύρημα και συσχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων επί ΑΥ.

4.2. Σχέση της Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με τη βαρύτητα της Αρτηριακής Υπέρτασης και την παθογένεια

Η ΥΑ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα οι Oladapo et al (2012) βρήκαν ότι επί ΥΑ η ΣΑΠ ανήλθε στο $155,6 \pm 15,4$ και η ΣΑΠ $93,7 \pm 13,0$.

Οι Ali et al (2019) στη δική τους μελέτη μεταξύ 131 υπερτασικών ασθενών (45,0% άνδρες, μέση ηλικία επί του συνόλου $61,7 \pm 14,5$ έτη) διερεύνησαν τη σχέση της μέσης 24ώρης ΑΠ με τη βαρύτητα της ΑΥ. Το 76,2% είχε μέση ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg. Η ΥΑ για το 88,5% των συμμετεχόντων ήταν ήπιας βαρύτητας και για το 11,5% μέτριας. Μεταξύ των δεύτερων το 86,7% είχε μέση ΑΠ ≥ 135 mmHg και μειωμένο διαμέτρημα των αρτηριολιών του αμφιβληστροειδούς. Η ΥΑ σχετίστηκε με μέση 24ώρη ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και μέση ημερήσια ΣΑΠ ≥ 135 mmHg.

Επί κακοήθους ΑΥ, λόγω κατάρρευσης της αυτορρύθμισης προκαλείται εστιακή στένωση των τριχοειδών και προτριχοειδών τοιχωμάτων των αρτηριολιών του αμφιβληστροειδούς. Η ικανότητα του αγγειακού ενδοθηλίου να προστατεύεται μέσω της αγγειοσυστολής χάνεται και η επακόλουθη ενδοθηλιακή βλάβη οδηγεί στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και εναπόθεση πρωτεϊνών πλάσματος και ινωδογόνου στα αγγειακά τοιχώματα που εκδηλώνεται ως σκληρά εξιδρώματα με τα μαλακά να οφείλονται στην ισχαιμία των οπτικών ινών. Η υπεραιμία οδηγεί στο οίδημα θηλής, σημεία που σχετίζονται με την κακοήθη υπέρταση, κάνοντας την ΥΑ βαθμών 3 και 4 τη συχνότερη επιπλοκή της (Kitiyakara & Guzman, 1998; Abbassi et al, 2015).

Η βαρύτητα της ΑΥ σχετίζεται με την ηλικία και το φύλο και το ίδιο έχει παρατηρηθεί για την ΥΑ. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ 302 υπερτασικών ασθενών ηλικίας 30-70 ετών και διάρκεια νόσου μεταξύ 1-25 ετών, βρέθηκε ότι για τους 218 (72,18%) ασθενείς η ΑΥ ήταν αρρυθμιστη, με τις γυναίκες να είναι περισσότερες σε ποσοστό 56,22% αλλά με μικρότερα ποσοστά οφθαλμολογικών επιπλοκών συγκριτικά με τους άνδρες. ΥΑ κατηγορίας I και II κατά KWB βρέθηκε στο 52,31% με τους συγγραφείς να υποστηρίζουν ότι η βαρύτητα της ΥΑ σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΑΥ και αποτελεί δείκτη μη ελεγχόμενης ΑΥ (Karki, 2003).

Όσον αφορά στην παθογένεια, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΥΑ δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο. Μεταξύ των ουσιών που παράγει το ενδοθήλιο, οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της διαπερατότητάς τους, συγκαταλέγεται ο παράγοντας von Willebrand (vWF), ο οποίος συντίθεται από το ενδοθήλιο και αποθηκεύεται στα επιθηλιακά κύτταρα. Αποτελεί μια πολυμερή γλυκοπρωτεΐνη τα υψηλά επίπεδα της οποίας σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς και με σημαντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η υπερχοληστερολαιμία (Lu et al, 2011; Weakley et al, 2011). Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης ισχαιμικής καρδιακής & περιφερικής αγγειακής νόσου μεταξύ ασθενών με ΑΥ (Nadare et al, 2006).

Οι Karaca et al (2004) στη μελέτη τους διερεύνησαν τη σχέση της έκτασης ΥΑ με τα επίπεδα του παράγοντα vWF. Μεταξύ των 80 υπερτασικών συμμετεχόντων στην εν λόγω μελέτη, 40 με σημεία ΥΑ και 40 άνευ, βρέθηκε

ότι τα επίπεδα του vWF επί ΥΑ σταδίου I σχετίσθηκαν θετικά με τη βαρύτητα της ΑΥ, με τους συγγραφείς να υποστηρίζουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ευνοεί την εκδήλωση της ΥΑ.

Η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει υποστηριχθεί ότι ενδέχεται να έχει έναν επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της ΥΑ καθώς, σύμφωνα με τους Bhatti et al (2015) η μέση τιμή των αιμοπεταλίων σχετίζεται θετικά με το βαθμό βαρύτητας της ΥΑ, με τη μη φυσιολογική αύξηση αυτής της τιμής ενδεχομένως να αποτελεί έναν αιτιολογικό παράγοντα ΥΑ μεταξύ υπερτασικών ασθενών. Αυτό το συμπέρασμα προέκυψε διότι μεταξύ των 138 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, με ταξινόμηση της ΥΑ βάση της κλίμακας KWB, βρέθηκε ότι η μέση τιμή των αιμοπεταλίων επί βαθμού I ΥΑ ανήλθε στα 10,6 ενώ επί κατηγοριών II, III & IV οι τιμές ανήλθαν στις 11,1 , 11,6 και 12,2 αντίστοιχα.

4.3. Σχέση Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με άλλες Βλάβες Οργάνων-Στόχων

Η ΥΑ σχετίζεται με σχεδόν όλες της ΒΟΣ λόγω υπέρτασης με τους Ali et al (2019) στη μελέτη τους για την ανίχνευση ΥΑΚ μεταξύ 131 υπερτασικών να βρίσκουν ότι επί παρουσίας ΥΑΚ το διαμέτρημα των αγγείων αμφιβληστροειδούς ήταν μικρότερο (128,1μm) σε σχέση με τους ασθενείς άνευ ΥΑΚ (137μm). Όσον αφορά στο κυλινδρικό διαμέτρημα και αυτό βρέθηκε μειωμένο επί ΥΑ (184,4 μm έναντι 203 μm). Η στένωση των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς είναι προγνωστικός παράγοντας ΥΑΚ και οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η μέτρηση τους έχει τη δυναμική να προβλέψει την ύπαρξη ΥΑΚ μεταξύ υπερτασικών ασθενών.

Η ΥΑΚ σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα της ΥΑ και στους δύο οφθαλμούς, σύμφωνα με τους Oluleye et al (2016) στη μελέτη των οποίων οι 175 εκ των 903 υπερτασικών ασθενών είχαν σημεία ΥΑ. Το 55,5% των ασθενών επί ΥΑ είχε ΥΑΚ. Οι Ramaswamy et al (2016) στη δική τους προοπτική μελέτη μεταξύ 40 ασθενών εκτίμησαν την επίπτωση της ΥΑΚ επί υπέρτασης. Βρέθηκε ότι επί παθολογικής μάζας αριστερής κοιλίας το 96,2% των ασθενών είχε ΥΑ η οποία επί φυσιολογικής μάζας το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 50%.

Η ΥΑ έχει συσχετισθεί και με τις επιπλοκές μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) μετά από επιτυχημένη θρομβόλυση. Οι Jirban et al (2019) μεταξύ 118 ασθενών μέσης ηλικίας 54,8 ετών, βρήκαν ότι το 22,8% είχε ήπια ΥΑ, το 21,1% μέτρια και το 17,7% σοβαρή. Επί ΥΑ ο κίνδυνος επιπλοκών μετά από STEMI ήταν κατά 3,17 φορές υψηλότερος και ο κίνδυνος θνητότητας κατά 1,75 φορές με την ΥΑ να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου επιπλοκών μετά από ένα STEMI.

Μια ακόμη συσχέτιση της ΥΑ που έχει βρεθεί είναι αυτή με την συνολική καταπόνηση της καρδιάς επί ΑΥ. Μεταξύ 500 υπερτασικών ασθενών η αναδιαμόρφωση μυοκαρδίου αξιολογήθηκε μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος και ηχοκαρδιογραφήματος. ΥΑ βρέθηκε στους 234 ασθενείς και όσον αφορά στη βαρύτητά της, επί σταδίων III & IV βρέθηκε σημαντική καταπόνηση της αριστερής κοιλίας, διεύρυνση του αριστερού κόλπου, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ΥΑΚ και καρδιακή ανεπάρκεια (Varghese et al, 2016).

Έχει υποστηριχθεί ότι οι υπερτασικές οφθαλμικές αλλοιώσεις σχετίζονται με τα εγκεφαλικά επεισόδια ακόμη και μετά τον έλεγχο της ΑΠ και άλλων σχετικών αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Οι αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς που είναι ενδεικτικές για την κατάρρευση του φραγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και γνωστικών διαταραχών και υποκλινικού εμφράγματος (Henderson et al, 2011).

Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να προβλεφθεί από την ΥΑ όπως βρέθηκε σε μια μελέτη μεταξύ 2.907 υπερτασικών ασθενών ηλικίας 50-73 που μελετήθηκαν προοπτικά. Μετά από 13 έτη, 326 ασθενείς υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο και βρέθηκε ότι επί μέτριας ΥΑ υπήρχαν 2,37 περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με αυτούς άνευ ΥΑ. Μεταξύ υπερτασικών υπό αγωγή και με ρυθμισμένη ΑΥ, ο κίνδυνος αυτός εκτιμήθηκε ότι ήταν 1,96 φορές υψηλότερος επί ήπιας ΥΑ και 2,98 επί μέτριας (Ong et al, 2013).

Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται και από τη βαρύτητα της ΥΑ. Πιο συγκεκριμένα μεταξύ 9,793 υπερτασικών ασθενών άνευ ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 4,4 ετών, οι 592 υπέστησαν το πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο. Επί του συνόλου, 5.590 ασθενείς είχαν ΥΑ βαθμού I, 1.466 βαθμού II, 2.231 βαθμού III και 3 ασθενείς βαθμού IV. Εν συνεχεία, οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με τη μία να συμπεριλαμβάνει αυτούς με ήπια και μέτρια ΥΑ και την άλλη αυτούς με τη σοβαρή και την κακοήγη ΥΑ. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τη ΥΑ με τον κίνδυνο εκδήλωσης πρώτου εγκεφαλικού και ιδιαίτερα ισχαιμικού και πιο αναλυτικά επί ήπιας ΥΑ οι πιθανότητες ήταν 1,26 φορές

υψηλότερες ενώ επί σοβαρής οι πιθανότητες ήταν κατά 2,40 φορές περισσότερες, με τους συγγραφείς να προτείνουν ότι για τη διαστρωμάτωση κινδύνου μεταξύ υπερτασικών ασθενών με ΥΑ, η κατάταξη της νόσου θα πρέπει να απλοποιηθεί περαιτέρω (Chen et al, 2020).

Ενώ η προηγούμενη μελέτη συσχέτισε την ΥΑ με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι Thiagarajah et al (2021) βρήκαν συσχέτιση της νόσου και με το αγγειακό. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ 50 υπερτασικών ασθενών ως ομάδα ελέγχου και 51 που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο, βρέθηκε ότι στη δεύτερη ομάδα οι 21 είχαν ήπιας βαρύτητας και οι 30 σοβαρή ΥΑ, ενώ στην ομάδα ελέγχου η ΥΑ ήταν ήπια. Επί εγκεφαλικού επεισοδίου και επί ήπιας ΥΑ οι ασθενείς είχαν καλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης σε σχέση με αυτούς με μεγαλύτερης βαρύτητας ΥΑ (9-15 έναντι 4-5 αντίστοιχα). Βρέθηκε επίσης ότι επί ήπιας ΥΑ ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται κατά 0,42 φορές ενώ επί σοβαρής κατά 29,4.

Σύμφωνα με τους Marin-Sanabria et al (2005) η ΥΑ σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση της καρωτιδικής αρτηρίας. Στη μελέτη τους μεταξύ 253 ασθενών με αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια, βρέθηκε ότι μεταξύ των πιο συχνών ενδείξεων καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης η ΥΑ κατηγορίας I και II κατά KWB ανήλθε σε ποσοστό 34%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η καρωτιδική αθηροσκληρωτική νόσος σχετίζεται με αμφιβληστροειδική ισχαιμία και η ΥΑ ενδέχεται να αποτελεί δείκτη της νόσου.

Μια ακόμη συσχέτιση της ΥΑ είναι με την ύπαρξη μεταβολικών συνδρόμων επί των οποίων σύμφωνα με τους Mule et al (2005) η ΥΑ ως επιπλοκή της ΑΥ ανέρχεται σε ποσοστό 87,7%.

Όσον αφορά στη σχέση της βλάβης των νεφρών λόγω ΑΥ και της ΥΑ, αυτή διερευνήθηκε μεταξύ 334 υπερτασικών ασθενών άνευ σακχαρώδους διαβήτη. Το μεγαλύτερο ποσοστό, 62,3%, ήταν γυναίκες με μέση ηλικία επί του συνόλου τα 55 έτη. Η επίπτωση της αλβουμινουρίας ανήλθε στο 59,3% και της ΥΑ στο 66,8% με ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες και για τις δύο νόσους να είναι η ΣΑΠ >140 mmHg και η χορήγηση β-αναστολέων για τη ρύθμιση της ΑΠ (Kangwagy et al, 2018).

4.4. Χρησιμότητα του τακτικού ελέγχου Υπερτασικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

Μέσω της βυθοσκόπησης δίνεται η δυνατότητα άμεσης εκτίμησης των επιπτώσεων της ΑΥ κυρίως λόγω του οι βλάβες στον αμφιβληστροειδή είναι άμεσα ορατές. Εκτός αυτών, οι αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς λόγω της υπέρτασης σχετίζονται με τον υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης συμβαμάτων απειλητικών για τη ζωή των υπερτασικών ασθενών. Λόγω αυτών, η εκτίμηση της ΥΑ σε συνδυασμό με την εκτίμηση των λοιπών γνωστών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος δίνει τη δυνατότητα μιας εξατομικευμένης διαστρωμάτωσης κινδύνου, που μπορεί να καθοδηγήσει τη σωστή διαχείριση της ΑΥ και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας λόγω ΒΟΣ (Henderson et al, 2011).

Αναλυτικότερα, η ΑΥ προκαλεί μικροαγγειακές βλάβες τόσο στην εγκεφαλική όσο και στην αμφιβληστροειδική κυκλοφορία λόγω του ότι και τα δύο όργανα μοιράζονται τα ίδια ανατομικά χαρακτηριστικά και ενδεχομένως να επιδεικνύουν παρόμοιο μοτίβο βλάβης από νοσήματα όπως η υπέρταση (Wong et al, 2001). Η παθολογία του αγγείου του αμφιβληστροειδούς

αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εγκεφαλοαγγειακής νόσου και η εκτίμησή της μέσω της βυθοσκόπησης είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που ενδεχομένως εκτιμά και την ενδοκράνια αγγειακή παθολογία (Baker et al, 2008). Βάσει αυτών η συμπερίληψη του ελέγχου του αμφιβληστροειδούς ως δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου, μπορεί να ενισχύσει την κλινική εκτίμηση και την επακόλουθη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών εξατομικευμένα (Wong & McIntosh, 2005).

Μια ακόμη σημαντική πτυχή της ανίχνευσης ΥΑ επί ΑΥ είναι ότι η αντιμετώπιση της πρώτης βασίζεται στην αντιμετώπιση της δεύτερης καθώς και της όποιας υποκείμενης ιατρικής κατάστασης και γι' αυτό το λόγο η έγκαιρη ανίχνευση έστω και της ήπιας ΥΑ θα πρέπει να λαμβάνεται ως δείκτης επιδείνωσης της ΑΥ και παράγοντας κινδύνου ΒΟΣ (Tsukikawa & Stacey, 2020). Πιο αναλυτικά, ως προς την αντιμετώπιση της ΥΑΚ στην ήπια μορφή, η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στη ρύθμιση της ΑΥ μέσω της τακτικής παρακολούθησης. Στη μέτριας βαρύτητας νόσο, εκτός του ελέγχου για βλάβες σε άλλα όργανα-στόχους, υπάρχει ακόμη πιο στενή παρακολούθηση της ΑΥ ενώ η σοβαρή νόσος, χρήζει άμεσης αντιμετώπισης διότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (Henderson et al, 2011).

Εκτός αυτών, η επίπτωση τη ΥΑ σχετίζεται και με το κατά πόσο η ΑΥ τίθεται υπό έλεγχο. Οι Kayange et al (2008) διερεύνησαν τον επιπολασμό και το κλινικό εύρος της ΥΑ μεταξύ 104 ασθενών με αναλογία γυναικών-ανδρών 3:1. Οι γυναίκες ήταν νεαρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τους άνδρες (54 έτη έναντι 61 ετών). Μεταξύ των ασθενών το 80% είχε υποβέλτιστο έλεγχο της ΑΠ και το 75% ευρήματα ΥΑ. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της χρήσης της ΥΑ για την εκτίμηση όχι μόνο του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά για την

αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο η ΑΥ έχει τεθεί υπό έλεγχο καθώς και για τη λήψη απόφασης έναρξης αντιυπερτασικής αγωγή ακόμη και μεταξύ ατόμων που βρίσκονται σε προ-υπερτασικό στάδιο.

Ο αμφιβληστροειδής είναι ένα από τα όργανα που είναι ευαίσθητα στις αλλαγές της μικροκυκλοφορίας. Λόγω αυτού, τα σημεία βλάβης στον αμφιβληστροειδή έχουν υψηλή προγνωστική αξία για τον κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμίας του μυοκαρδίου, στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας καθώς και βλάβης στη στεφανιαία (Chatterjee et al, 2013).

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ΥΑ δρα ως προγνωστικός παράγοντας συστημικής νοσηρότητας και θνητότητας λόγω ΒΟΣ και ότι η αύξηση της επίπτωσης της σχετίζεται θετικά τόσο με τη βαρύτητα της ΑΥ όσο και με τη διάρκειά της (Kabedi et al, 2014; Erden & Bicakci, 2012; Erden et al, 2011). Εκτός από τη σχέση αυτή, η ΥΑ σχετίζεται και με αρκετούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ που είναι σε υψηλότερα ποσοστά μεταξύ ασθενών με ΥΑ όπως βρέθηκε στη μελέτη των (Zhang et al, 2019).

Τα σημεία της ΑΥ που είναι ορατά μέσω της εξέτασης του αμφιβληστροειδούς και χρήσιμα στην κλινική πρακτική συμπεριλαμβάνουν τη γενικευμένη και εστιακή στένωση των αρτηριολιών που αποτελούν δείκτες που βοηθούν στην πρόβλεψη κινδύνου ΑΥ μεταξύ νορμοτασικών ατόμων. Επιπλέον, η αρτηριοφλεβική διασταύρωση, η θολότητα του τοιχώματος των αρτηριολιών ή ένας συνδυασμός αυτών έχουν συσχετισθεί με ήπια αύξηση επίπτωσης εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και θανάτου (Grosso et al, 2005).

Οι αιμορραγίες, τα μικροανευρύσματα, οι βαμβακόμορφες κηλίδες, τα σκληρά εξιδρώματα ή ένας συνδυασμός αυτών, σχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, την παρουσία και τη σοβαρότητα των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου καθώς και την ατροφία του όπως και με τη μειωμένη γνωστική λειτουργία και τον θάνατο λόγω καρδιαγγειακών αιτιών (Grosso et al, 2005).

Βάσει των ανωτέρω, στον ακόλουθο Πίνακα 8, παρουσιάζονται τα σημεία ΑΥ και η συσχέτισή τους με συστημικές νόσους καθώς και η προτεινόμενη διαχείρισή τους.

Πίνακας 8. Σχέση βαρύτητας ΥΑ με συστημικές νόσους & διαχείριση

Κατάταξη	Περιγραφή	Συστημική νόσος	Διαχείριση
Ήπια	<ul style="list-style-type: none"> • Γενικευμένη & εστιακή στένωση αρτηριολιών • Αρτηριοφλεβική διασταύρωση • Αδιαφάνεια τοιχωμάτων αρτηριολιών 	<i>Αδύναμη-μέτρια συσχέτιση με:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλικό επεισόδιο • Ισχαιμική καρδιακή νόσο • Καρδιαγγειακή θνητότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Τυπική παροχή φροντίδας • Καλύτερη παρακολούθησή και έλεγχος ΑΥ
	<ul style="list-style-type: none"> • Αιμορραγία αμφιβληστροειδούς • Μικροανεύρυσμα • Βαμβακόμορφες κηλίδες • Σκληρά εξιδρώματα 	<i>Ισχυρή συσχέτιση με:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλικό επεισόδιο • Ελάττωση γνωστικής λειτουργίας • Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια • Νεφρική δυσλειτουργία • Καρδιαγγειακή νοσηρότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Αποκλεισμός σακχαρώδους διαβήτη • Θεραπεία ΑΥ και άλλων παραγόντων κινδύνου • Καλύτερος έλεγχος της ΑΠ
Σοβαρή	<ul style="list-style-type: none"> • Σημεία μέτριας νόσου • Οίδημα θηλής 	<ul style="list-style-type: none"> • Ισχυρή συσχέτιση με καρδιαγγειακή θνητότητα 	<i>Επείγουσα αντιμετώπιση της υπέρτασης</i>

5. Συζήτηση

Βάσει των ευρημάτων της παρούσας ανασκόπησης, προκύπτει ότι το πρώτο σκέλος της κύριας ερευνητικής υπόθεσης επιβεβαιώνεται καθώς βρέθηκε ότι η ΥΑ είναι μια εκ των πρώιμων επιπλοκών της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, η ΥΑ ανιχνεύεται ακόμη και μεταξύ ασθενών επί προ-υπερτασικού σταδίου καθώς και σταδίου 1. Ωστόσο, καθώς αυξάνεται η βαρύτητα της μίας νόσου αυξάνεται και η άλλη.

Μια εξήγηση για το εύρημα αυτό είναι η ίδια η παθογένεια της ΥΑ και η ανατομία του οφθαλμού παράγοντες που καθιστούν τον αμφιβληστροειδή εξαιρετικά ευαίσθητο στις όποιες αλλαγές στη μικροκυκλοφορία, η οποία επηρεάζεται δυσμενώς επί ΑΥ, με την επακόλουθη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία να θεωρείται ένας από τους κυριότερους παράγοντες πρώιμων αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή (Thomas et al, 2016; Henderson et al, 2011; Chatterjee et al, 2002).

Πιο συγκεκριμένα, η παθογένεια της ΥΑ οφείλεται στη μείωση του αριθμού των αρτηριδίων και των φλεβιδίων με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή των αρτηριολιών του αμφιβληστροειδούς που οδηγεί στην ισχαιμία τους. Συνυπάρχει αλλοίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρατηρείται το φαινόμενο της απόπτωσης τους με την οξειδωση, τις φλεγμονές και τα μικροέμφρακτα των μικρών αγγείων να ευθύνονται για την απώλεια του μηχανισμού της αυτορρύθμισης. Επιπλέον, υπάρχει διατάραξη του τοπικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης λόγω ΑΥ με την ΥΑ να επεκτείνεται και πέρα του αμφιβληστροειδούς, στο οφθαλμικό νεύρο και στη χοριοειδική

κυκλοφορία (Gimbrane & Garcia-Cardena, 2016). Όλες αυτές οι διαταραχές είναι απόρροια της βλαβών που προκαλούνται από την ΑΥ.

Αυτές οι αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή σχετίζονται με τη βαρύτητα και των δύο νόσων. Στην παρούσα βρέθηκε ότι όσο πιο πολύ αυξάνεται η ΣΑΠ και η ΔΑΠ τόσο μεγαλύτερης βαρύτητας ΥΑ εντοπίζεται. Αυτό συνδέεται με το γεγονός ότι επί ανθεκτικής και σοβαρής ΑΥ οι αγγειακές αλλοιώσεις είναι σε τέτοιο βαθμό που υπάρχει υψηλός κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας κυρίως λόγω της μη έγκαιρης ανίχνευσης των προειδοποιητικών σημείων αλλά και λόγω του ότι για το άνω των μισών υπερτασικών ασθενών η ΑΥ βρίσκεται σε υποβέλτιστα επίπεδα ακόμη και επί λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων (Mganou-Gnindjio et al, 2018).

Ως προς το δεύτερο σκέλος της ερευνητικής υπόθεσης, το ότι η ΥΑ αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της βαρύτητας της ΑΥ και ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαχείριση των ασθενών με στόχο τη μείωση των ΒΟΣ και της προκύπτουσας νοσηρότητας και θνητότητας, τα ευρήματα της παρούσας υποδηλώνουν ότι υπάρχει επιβεβαίωση.

Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η ΥΑ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΥΑΚ, εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια καθώς και περιφερικές αγγειακές νόσους. Η βλάβη οργάνων-στόχων λόγω ΑΥ είναι καλώς τεκμηριωμένη και λόγω του ότι η διάγνωσή της δεν είναι πάντα έγκαιρη, οι περισσότεροι ασθενείς ακόμη και οι νεότεροι κατά τη διάγνωση έχουν άνω της μιας ΒΟΣ που τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (Oladapo et al, 2012; Opadijo et al, 2003; Ike et al, 2003; Addo et al, 2009).

Η χρήση της ΥΑ ως δείκτης ΒΟΣ επί ΑΥ είναι πολλά υποσχόμενος διότι σύμφωνα με αρκετές μελέτες συσχετίζεται όχι μόνο με την ΥΑΚ, την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και τα εγκεφαλικά επεισόδια (Marin-Snabria et al, 2005; Mule et al, 2005; Prakash, 2019) αλλά και με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Chomidah & Kusumaningtiar, 2019; Chatterjee et al, 2002; Erden et al, 2011; Urger et al, 2020).

Λόγω αυτών, η ΥΑ έχει προταθεί να ενταχθεί στην καθημερινή πρακτική και στον έλεγχο ρουτίνας για την ανίχνευση, διάγνωση και διαχείριση της ΑΥ (Portal et al, 2005; van d V, et al, 2009). Ωστόσο, ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας ήταν ότι για την χρήση της ΥΑ στην καθημερινή πρακτική θα ήταν χρήσιμη η περαιτέρω απλοποίηση της κατηγοριοποίησής της σε δύο γενικές κατηγορίες έτσι ώστε να διευκολύνεται η διαστρωμάτωση κινδύνου για πιο άμεση και στοχευμένη διαχείριση της ΑΥ (Mancia et al, 2013; Chen et al, 2020).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της με τον κυριότερο να αποτελεί την αδυναμία εύρεσης μεγαλύτερου αριθμού πρωτογενών ερευνών που ενδεχομένως θα συνέδεε με καλύτερο τρόπο τα υπό μελέτη ζητήματα. Εκτός, αυτών υπήρξε αδυναμία εύρεσης δεδομένων για την ΥΑ στην Ελλάδα έτσι ώστε να υπάρξει εκτίμηση της επίπτωσης της ΥΑ στη χώρα μας.

6. Συμπεράσματα-Προτάσεις

Τα κύρια συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα ανασκοπική μελέτη είναι:

- Η ΑΥ χαρακτηρίζεται από μια πληθώρα κλινικών σημείων αλλά λόγω της απουσίας συμπτωμάτων της συχνά δεν διαγιγνώσκεται έγκαιρα.
- Κατά τη διάγνωσή της, συνήθως έχει ήδη εγκατασταθεί ΒΟΣ στους περισσότερους ασθενείς. Η ΒΟΣ σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με κυριότερες βλάβες την ΥΑΚ και τη διαστολική λειτουργία που με τη σειρά τους οδηγούν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια και εγκεφαλικά επεισόδια.
- Η ΥΑ είναι μια συχνή επιπλοκή της ΑΥ που σχετίζεται θετικά τόσο με την ΑΥ όσο και τις βλάβες σχεδόν όλων των οργάνων-στόχων.
- Η ΥΑ δυνητικά αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα τόσο καρδιαγγειακής όσο και εγκεφαλοαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από άλλες βλάβες σε όργανα-στόχους.

Η υπέρταση αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως με σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές. Δεδομένου ότι αναγνωρίζεται ως ο πιο σημαντικός αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων, η πρώιμη αναγνώριση των ΒΟΣ και η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, προκύπτουν ως εξαιρετικοί δείκτες για την παράταση του προσδόκιμου ζωής, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την εξοικονόμηση πόρων για την υγεία.

Η εφαρμογή ποσοτικών μετρήσεων της μικροκυκλοφορίας στην καθημερινή κλινική πρακτική μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου επί ΑΥ. Οι δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς θεωρούνται έμφυτες στην ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, αρκετές ποιοτικές και ποσοτικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων των στενώσεων των αρτηριολιών και τη μείωση του λόγου αρτηριών-φλεβών είναι εύκολα διακριτές μέσω της βυθοσκόπησης μεταξύ υπερτασικών ασθενών.

Αυτό που προκύπτει λόγω της σιωπηρής φύσης της ΑΥ είναι ότι κατά τη διάγνωση οι ΒΟΣ είναι εμφανείς σε πολλούς ασθενείς και σχετίζονται με κλινικές καταστάσεις που μπορούν να ανιχνευθούν έγκαιρα στην κλινική πρακτική έτσι ώστε να υπάρχει διαστρωμάτωση κινδύνου και έμφαση στην πρόληψη της περαιτέρω νοσηρότητας και θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, λόγω του ότι οι ΒΟΣ διαγιγνώσκονται μαζί με την ΥΑ ο έλεγχος για σημεία της στην καθημερινή κλινική πρακτική έχει τη δυναμική της έγκαιρης διάγνωσης τόσο της ΑΥ όσο και των ΒΟΣ προκειμένου να καθυστερήσει και ενδεχομένως να προλάβει τις βλάβες σε άλλα οργανικά συστήματα. Ωστόσο, η περαιτέρω απλοποίηση της κατάταξης της ΥΑ σε δύο κατηγορίες έναντι των 4 κατά ΚWB κυρίως για την πιο εύκολη εφαρμογή της στην κλινική πρακτική, πιθανών να διευκόλυνε περαιτέρω την διαστρωμάτωση κινδύνου βάσει της ΥΑ.

Η επίπτωση της ΒΟΣ επί ΑΥ είναι υψηλή και υπάρχει ανάγκη εκπόνησης προγραμμάτων ελέγχου της υπέρτασης που θα στοχεύουν στη βελτίωση της έγκαιρης διάγνωσης της μέσω του τακτικού ελέγχου αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδούς για σημεία και συμπτώματα ΥΑ που θα βοηθήσουν στην

έγκαιρη διάγνωση, το σωστό έλεγχο της ΑΥ καθώς και στην πρόληψη της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη διεξαγωγή πρωτογενών μελετών στην Ελλάδα προκειμένου να εκτιμηθεί η επίπτωση της ΥΑ στη χώρα μας καθώς και η χρησιμότητά της ως δείκτης νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ υπερτασικών ασθενών έτσι ώστε να βελτιωθεί η διαχείρισή τους και ο έλεγχος της ΑΥ στον Ελληνικό πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

1. Abbassi S, Thinda S, & Morse LS, 2015, 'Hypertensive retinopathy, choroidopathy, and optic neyropathy, JAMA Ophtalmol, vol. 133, no. 10, e151494. doi: 10.1001/jamaophtalmol.2015.1494.
2. Addo J, Smeeth L, & Leion DA, 2009, 'Hypertensive target organ damage in Ghnaian Civil Servants with hyperention', PLoS ONE, vol.4, no. 8, e6672. Doi: 10.371/journal.pone.0006672.
3. Ali F, Tacey M, Lykopandis N, Colville D, Lamoureux E, Wong TY, et al, 2019, 'Microvascular narrowing and BP monitoring: a single centre observational study', PLoS ONE, vl.14, no. 3, e0210625. doi: 10.1371/journalpone.0210625.
4. Aligbe JU, Akhiwu WO, & Nwosu SO, 2002, ' Prospective study of coroner's autopsies in Benin City, Nigeria', Med Sci Law, vol. 42, no.4, pp. 318–324.
5. Aronow WS, 2017, 'Hypertension and left ventricular hypertrophy' Ann. Transl Med, vol.5, pp. 310.
6. Ates I, Ozkayar N, Akyel F, Topcuoglu C, Akyel S, Barca AN, et al, 2014 'The relationship between asymptomatic organ damage, and serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (Stweak) and interleukin-17A) levels in non-diabetic hypertensive patients', BMC Nephrology, vol. 15, pp. 159.
7. Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, & Wong TY, 2008, 'Retinal signs and stroke: revisiting the link between the eye and brain' Stroke, vol. 39, pp. 1371–1379.
8. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, Demicco DA, Deedwania P, Kostis JB, et al, 2014, 'Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease'. Am J Med, vol. 127, pp. 71– 81.
9. Bhatti AB, Ali F, & Satti SA, 2015, 'Relationship of hypertensive retinopathy with mean platelet volume among hypertensive patients', Cureus, vol.7 no. 12, pp. 10.7759/cureus.422.

10. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al, 2018, 'Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management. A Scientific statement from the American Heart Association', *Hypertension*, vol. 72, pp.e53-e90.
11. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL, & Chattopadhyay S, 2002, 'Hypertension and the eye: changing perspectives', *J Hum Hypertens*, vol.16, no.10, pp.667-75.
12. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip, PL, 2002, 'Hypertension and the eye: Changing perspectives' *J Hum Hypertens*, vol.16, pp. 667–675.
13. Chen X, Liu K, Liu M, Huang X, Meng Y, She H, et al, 2020, 'Hypertensive retinopathy and the risk of stroke among hypertensive adults in China', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 62. No. 9. Pp. 28. Doi: 10.1167/iovs.62.9.28.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al , 2003, 'Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure', *Hypertension*, vol.42, pp.1206–52.
15. Chomidah S, & Kusumaningtiar DA, (2019), 'Differences of medical adherence on the level I and level II of hypertension patients in Kalideres Sub-District primary health center year of 2019', *Proceeding of the 1st International Conference on Health*, pp. 338-345. Doi: 10.5220/0009768503380345.
16. Cianci R, Barbano B, Martina, P, Gigante, A Polidori, L, et al, 2011, 'Nephroangiosclerosis and its pharmacological approach', *Curr Vasc Pharmacol*, vol. 9, pp. 238–243.
17. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C., et al. 2004, 'Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives'. *J Hypertens*, vol. 22, pp. 2095–2102.
18. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al, 2016, *Endothelin Pharmacol Rev*, vol. 68, pp. 357–418
19. Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J, 2007 'The effect of diet on endothelial function' *Cardiol Rev*, vol. 15, pp. 62–66

20. Del Brutto OH, Mera RM, Viteri EM, Pólit J, Ledesma EA, et al, 2016, ‘Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project’, *Int J Cardiol*, 218, pp.65-68.
21. Diaz KM, Booth JN 3rd, Calhoun DA, Irvin MR, Howard G, Safford MM, et al, 2014, ‘Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment-resistant hypertension: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study’ *Hypertension*, vol.64, pp.465–471.
22. Egan BM, Zhao Y, Axon RN., 2010, ‘US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008’, *JAMA*, vol. 303, no.20, pp.2043–50.
23. Elliott WJ, 2008, ‘What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure?’ *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol 10, suppl 1, pp.20–26.
24. Erden S, Bicakci E, 2012, ‘Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities’, *Clin Exp Hypertens*, vol.34, no.6, pp.397-401.
25. Ezzati M, Oza S, Danaei G, & Murray CJ, 2008. ‘Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States’, *Circulation*, vol.117, no. 7, pp.905–14.
26. Flack JM, Adekola B, 2020, ‘Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*, vol.30, pp. 160–164
27. Forstermann U, SessaWC, 2012, ‘Nitric oxide synthases: Regulation and function’ *Eur Heart J*, vol.33, pp. 829–837
28. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. 2017, ‘Hypertensive eye disease: a review’, *Clin Exp Ophthalmol*, vol.45, no.1, pp.45–53.
29. Frisoli, TM Schmieder, RE Grodzicki, T Messerli, FH, 2011, ‘Beyond salt: Lifestyle modifications and blood pressure, *Eur Heart J*, vol. 32, pp.3081–3087
30. Fuchs, FD Whelton, PK, 2020, ‘High Blood Pressure and Cardiovascular Disease’, *Hypertension*, vol.75, pp. 285–292
31. Gallu, M Marrone, G Legramante, JM de Lorenzo, A Di Daniele, N Noce, A, 2020, ‘Female Sex as a Thromboembolic Risk Factor in the Era of

- Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants', *Cardiovasc Ther*, vol.2020, 1743927
32. Gimbrone, MA, Jr Garcia-Cardena, G, 2016, 'Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis', *Circ Res*, vol. 118, pp.620–636
 33. Grosso A, Veglio f, Porta M, Grignolo FM, Wong TY, 2005, 'Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions', *Br J Ophthalmol*, vol. 89, pp. 1646-1654.
 34. Henderson AD, Beau BB, Newman NJ & Biousse V, 2011, 'Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke', *Rev Neurol Dis*, vol.8, no. 1-2, pp. 1-9.
 35. Ike SO, Onwubere BJ. 2003, 'The relationship between diastolic dysfunction and level of blood pressure in Blacks'. *Ethn Dis*, vol.13, no.4, pp. 463–469.
 36. Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, Kayembe TK, Kayembe DL, 2014, 'Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients', *Cardiovasc J Afr*, vol.5, no.5, pp.228-32.
 37. Kangwagye P, Rwbembera J, Wilson T, & Bajunirwe F, 2018, 'Hypertensive nondiabetic patients at a large public outpatient clinic in southwestern Uganda', *Hindawi Internationa Kournal of Nephrology*, vol. 2018. doi: 10.1155/2018/4802396.
 38. Karaca M, Coban E, Ozdem S, Unal M, Salim O, & Yucel O, 2014, 'The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension', *Med Sci Monit*, vol. 20, pp. 78-82.
 39. Karki KJD, 2003, 'Incidence of opthalmoscopic fundus changes in hypertensive patients', *Kathmandu University Medical Journal*, vol 1, no.1, pp. 27-31.
 40. Kayange PC, Schwering MS, Manda CS, Singini I, Moyo VVP, & Kumwenda J, 2018, 'Prevalence and clinical spectrum of hypertensive retinopathy among hypertension clinic patients at Queen Elizabeth Central Hospital in Malawi', *Malawi Medical Journal*, vol.30, no.3, pp. 180-183.

41. Keith N, Wagener H, Barker NW, 1939, ‘ Some different types of essential hypertension: their course and prognosis’, *Am J Med Sci.*, vol.196, pp.223–229.
42. Kitiyakara G, & Guzman NJ, 1998, ‘Malignant hypertension and hypertensive emergencies’, *J Am Soc Nephrol*, vol. 9, no. 1, pp. 133-142.
43. Kitt, J. Fox, R. Tucker, K.L. McManus, R.J. *New Approaches in Hypertension Management: A Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. Curr. Hypertens. Rep.* 2019, 21, 44.
44. Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Gtali JK., 1995, ‘The relative effects of left ventricular dysfunction on survival among black adults’. *J Am Med Assoc* , vol.273, pp. 1592–1597.
45. Lu JM, Nurko J, Jiang J et al, 2011, ‘Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) inhibits ritonavir induced endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries’., *Med Sci Monit*, vol.17, no.11, pp: BR312–18.
46. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, et al, 2013, ‘ Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements’. *Hypertension*, vol.62, pp.168–174.
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al, 2013 ‘ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)’, *Eur Heart J*, vol. 34, no.28, pp.2159–2219.
48. Marin-Sanabria EA, Kondoh T, Yamanaka A, & Kohmura E, 2005, ‘Ultrasonographic screening for carotid artery in patients with vascular retinopathies’, *Kobe J Med Sci*, vol51, no.1, pp. 7-16.
49. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al, 2005, ‘Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage’, *Journal of Internal Medicine*, vol. 257, pp. 503-513.
50. Neves, M., Viridis, A. and Oigman, W, 2012, ‘Target organ damage in hypertension. *Int J Hypertens*, vol.2012, pp. 454–508.
51. Nganou-Grindjio CN, Hamadou B, Boombhi J, Essomba JPE, Mfeukeu-Kuate L, Njouoguep RA, et al, 2018, ‘Target organ damage in newly

- diagnosed hypertensive individuals in hospital setting in Yaounde', *EC Cardiology*, vol.6, no.6, pp. 298-302.
52. Oladapo, O, Salako, L, Sadiq, L, Shoyinka, K, Adedapo, K, Falase, AO, 2012, 'Target-organ damage and cardiovascular complications in hypertensive Nigerian Yoruba adults: a cross-sectional study', *Cardiovasc J Afr*, vol.23, pp. 379-384.
53. Oluleye ST, Olusanya BA, & Adeoye AM, 2016, 'Retinal vascular changes in hypertensive patients in Ibadan, Sub-Saharan Africa', *International Journal of General Medicine*, vol.9, pp. 285-290.
54. Omotoso AB, Kolo PM, Olanrewaju TO, Owoweye JF, Bilaminu SA & Olatunji VA, 2016, 'Relationship between retinopathy and renal abnormalities in black hypertensive patients', *Clinical Hypertension*, vol.22, pp.19. doi: 10.1186/s40885-016-0053-x.
55. Ong Y-T, Wong TY, Klein R, Klein BEK, Mitchell P, sharrett R, et al, 2013. 'Hypertensive retinopathy and risk of stroke', *Hypertension*, vol. 62 no. 4, pp. 706-711.
56. Opadijo OG, Omotoso ABO, Akande AA, 2003 'Relation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to blood pressure, body mass index, serum lipids and blood sugar levels in adult Nigerians' . *Afr J Med Sci*, vol.32,pp. 395–399.
57. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H, 2009, ' Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries'. *J Hypertens*, vol. 27, no.5, pp963–75.
58. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi N, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al, 2017, 'Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on hypertension and the European Society of hypertension', *Journal of Hypertension*, vol. 35, pp, 1727-1741.
59. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al, 2005, ' Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a

- statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research' *Circulation*, vol.111, pp.697–716.
60. Porta M, Grosso A, Veglio F, 2005, 'Hypertensive retinopathy: there's more than meets the eye', *J Hypertens*, vol.23, pp.683–96.
 61. Prakash D, 2019, 'Target organ damage in newly detected hypertensive patients', *J Family Med Prim Care*, vol.8, no. 6, pp.2042-2046.
 62. Rafey M, (2009), 'Beyond office sphygmomanometry: Ways to better assess blood pressure'. *Cleve Clin J Med*, vol.76, pp.657–62.
 63. Ramaswamy PKH, Bhanukumar M, Hathur B, Shashidhara KC, & Srinath KM, 2016, 'Factors contributing to development and reversal of LVH: A pilot study', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 10, no. 5, pp. OC17-OC20.
 64. Scuteri, A, Modestino, A, Frattari, A, di Daniele, N, Tesauro, M, 2012, 'Occurrence of Hypotension in Older Participants. Which 24-hour ABPM Parameter Better Correlate With?' *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*, vol. 67, pp. 804–810.
 65. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al, 2014 'Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension'. *J Hypertens*, vol.32, pp.635–643.
 66. Suri MFK, & Wureshi AI, 2008, 'Hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular diseases in a national cohort', *Journal of Vascular and Interventional Neurology*, vol.1, no. 3, pp. 75-78.
 67. WHO, 2013, ' A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis', Διαθέσιμο στο http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf.
 68. Thiagarajah R, Kandasamy R, & Sellamuthu P, 2021, 'Hypertensive retinopathy and the risk of hemorrhagic stroke', *J Korean Neurosurg Soc*, vol. 64, no. 4. Pp. 543-551.
 69. Thomas G, Xie D, Chen HY, Anderson AH, Appel LJ, Bodana S, et al, 2016, ' Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study' *Hypertension*, vol.67, pp.387–396.

70. Trianatafyllou A, Anyfanti P, Zbulis X, Gavriilaki E, Karamaounas P, Gkaliagkousi E, et al, 2014, 'Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients', *J Am Soc Hypertens*, vol.8, no. 8, pp. 542-549.
71. Tsukikawa M, & Stacey AW, 2020, 'A review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy', *Clinical Optometry*, vol. 1, pp. 67-73.
72. Urger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al, 2020, 'Clinical practice guidelines. 2020 International Society of Hypertension. Global hypertension practice guidelines', *Hypertension*, vol.75, pp. 1334-1357.
73. van d V, Halbesma N, de Charro FT, Bakker SJ, de ZD, de Jong PE, et al, 2009, 'Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol*, vol.20, pp.852–62.
74. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG, 2017, 'Factors associated with antihypertensive medication nonadherence: a systematic review', *J Hum Hypertens*, vol.31, pp:687–694.
75. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, & Varghese K, 2016, 'The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodeling in systemic hypertension', *Ther Adv Cardiovasc Dis*, vol.10, no. 4, pp. 224-230.
76. Weakley S, Jiang J, Lu J et al, 2011, 'Natural antioxidant dihydroxybenzyl alcohol blocks ritonavir-induced endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human endothelial cells', *Med Sci Monit*, vol. 17, pp 235–41.
77. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison et al, 2018, '2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines', *Hypertension*, vol.71, pp.e13–e115.
78. WHO, 2003, 'World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension'. *J Hypertens*, vol. 21, no.11 pp:1983–92.

79. WHO, W. H. O. (2018). Noncommunicable Disease – Country Profile 2018.
80. Williams, B, Mancia, G, Spiering, W, Agabiti Rosei, E, Azizi, M, Burnier, et al, 2018 ‘ 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension’ *Eur Heart J*, vol. 39, pp. 3021–3104
81. Wong TY, Klein R, Klein BE, et al, 2001, ‘Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality’, *Surv Ophthalmol*, vol. 46, pp.59–80.
82. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD, 2004, ‘Computer assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors’, *Ophthalmology*, vol. 111, no.6, pp.1183–90.
83. Wong TY, McIntosh R (2005). "Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality". *British Medical Bulletin* **73-74**: 57–70.
84. Wong TY, Mitchell P, 2004, ‘Hypertensive retinopathy’. *N Engl J Med.*, vol.51, pp.2310–2317.
85. Wong TY, Mitchell P., 2007, ‘The eye in hypertension’. *Lancet*, vol.369, pp.425–435.
86. Yamanouchi, M, Hoshino, J, Ubara, Y, Takaichi, K, Kinowaki, K, Fujii, T, et al, ‘Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: A biopsy-based cohort study’, *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, pp. 1182–1188.
87. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, Dans, T, Avezum, A, Lanas, F., et al, 2004, ‘Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study’, *Lancet*, vol. 364, pp. 937–952.
88. Zhang Y, Zhao K, Li H, & Wang Y, 2019, ‘Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study’, *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 17, pp. 453-458.
89. Καλαϊτζίδης ΚΧ, & Σιαμόπουλος ΚΧ, 2007, ‘Επείγουσες και υπερεπείγουσες υπερτασικές καταστάσεις’, *Αρτηριακή Υπέρταση*, τ. 16, αρ.3, σς. 173-179.

90. Γαλάνης Π, 2009, 'Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση'. Αρχ Ελλ Ιατρ, τομ.26, σ.826–841.
91. Γαλάνης Π, 2013, 'Βασικές αρχές αναζήτησης βιβλιογραφίας στο PubMed' Νοσηλευτική, τομ.52, τεχ.1, σ.25-34.
92. Σαχίνη-Καρδάση Α, 2017, 'Μεθοδολογία Έρευνας. Εφαρμογές στο χώρο της Υγείας', Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα.
93. Τσιούφης Κ, 2018, 'Η καρδιαγγειακή νόσος στην Ελλάδα με αριθμούς', Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, τόμ.59, τευχ.5, σσ. 358-359