

ALTERAZIONI MICROVASCOLARI RETINICHE, IPERTENSIONE E DIABETE

A. GROSSO, A.M. FEA, F. VEGLIO*, T. GROSSO*, F. RABBIA*, F.M. GRIGNOLO

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Torino;
*Centro per lo Studio e la Terapia dell'Ipertensione Arteriosa dell'Università degli Studi di Torino

riassunto È stato ipotizzato che la microangiopatia possa giocare un ruolo importante nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. I vasi retinici, che hanno il vantaggio di poter essere esaminati direttamente in modo non invasivo, possono essere una sede privilegiata per studiare il ruolo del microcircolo. È stato dimostrato che le anomalie microvascolari retiniche, quali il restringimento arteriolare generalizzato, gli incroci arterovenosi e la retinopatia riflettono il danno del microcircolo dovuto all'ipertensione arteriosa e al diabete. Questa rassegna fa il punto sulle implicazioni cliniche di indicatori di danno del microcircolo nella retina, con speciale riferimento all'ipertensione, al diabete e alle manifestazioni di danno d'organo.

Parole chiave. Anomalie microvascolari retiniche, rischio cardiovascolare, ipertensione, restringimento arteriolare retinico.

summary *Retinal microvascular abnormalities, hypertension and diabetes. A microvascular etiology has been suggested to play an important role in the pathogenesis of cardiovascular disease. The retinal vasculature, which can be visualized non-invasively, can be used to evaluate the role of the microcirculation. Retinal vascular abnormalities (such as generalized retinal arteriolar narrowing, arteriovenous nicking and retinopathy) have been shown to reflect microvascular damage due to hypertension and arteriosclerosis. These changes may be markers for related vascular pathology in the coronary and cerebral circulations, and may predict future clinical cardiovascular events. This review focuses on the clinical implications of markers of microvascular damage in the retina, with specific reference to hypertension, diabetes and target organ damage.*

Key-words. *Retinal microvascular abnormalities, cardiovascular risk, hypertension, retinal arteriolar narrowing.*

Introduzione

I tradizionali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, come ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia e fumo consentono di identificare, monitorare e trattare i pazienti ad alto rischio. Tuttavia, una parte non trascurabile di complicanze cardiovascolari non può essere ascritta soltanto a tali fattori di rischio: l'eziologia aterosclerotica, infatti, non sempre consente di identificare il paziente iperteso a più alta probabilità di sviluppo di cardiopatia ischemica e di ictus. Di conseguenza, c'è interesse a indagare variabili addizionali utili per la stratificazione del rischio cardiovascolare globale (1-5). È stato ipotizzato che processi patologici microvascolari possano essere implicati nella patogenesi delle malattie cardiovascolari (6).

Il microcircolo retinico, che può essere studiato in modo ripetibile e non invasivo, ha caratteristiche anatomiche e fisiologiche simili al microcircolo cerebrale e coronarico (7). Recenti studi (8-11) hanno docu-

mentato che le anomalie microvascolari retiniche (restringimento arteriolare focale e generalizzato, incroci arterovenosi, retinopatia) non riflettono soltanto i livelli e la durata dell'ipertensione arteriosa ma possono essere marker di danno vascolare nel distretto circolatorio cerebrale e coronarico.

La valutazione delle modificazioni dei vasi retinici in corso di ipertensione arteriosa consente quindi di ottenere informazioni predittive sullo stato di salute generale e cardiovascolare in particolare.

Ipertensione arteriosa e complicanze oculari

Le lesioni retiniche in corso di ipertensione arteriosa possono essere distinte in due grandi quadri di angio-

patia retinica ipertensiva (anomalie microvascolari retiniche consistenti in alterazioni del calibro e del decorso dei vasi retinici, incroci arterovenosi, congestione dei vasi venosi) e retinopatia ipertensiva. La prima comprende alterazioni che coinvolgono esclusivamente i vasi retinici, la seconda invece associa, alle anomalie vascolari, chiari segni di sofferenza tessutale retinica e del nervo ottico (7).

Infatti, quando i valori della pressione arteriosa sono elevati, i meccanismi di compenso del circolo retinico si rivelano inefficaci e si ha un aumento del flusso retinico. Le lesioni che compaiono sono, in questo caso, emorragie, edema retinico ed edema della papilla. La frequente coesistenza di noduli cotonosi testimonia l'ischemia verificatasi precedentemente.

L'ipertensione è un fattore di rischio importante per lo sviluppo della neuropatia ischemica anteriore e dell'occlusione venosa retinica (12).

Il rischio di insorgenza di neovasi sottoretinici nell'occhio controlaterale di pazienti affetti da degenerazione maculare senile essudativa aumenta del doppio in presenza di ipertensione arteriosa. Nel follow-up a 5 anni l'incidenza di neovascolarizzazione coroideale è stata del 49% tra i pazienti ipertesi in confronto al 33% tra i pazienti normotesi (13).

Molte ricerche hanno da tempo dimostrato l'importanza dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio per lo sviluppo di retinopatia nel paziente con diabete (14).

Knowler e coll. hanno dimostrato come l'incidenza della retinopatia negli indiani Pima con valori di pressione sistolica superiori o uguali a 145 mmHg fosse almeno doppia a quella che si osservava nei pazienti con valori di pressione sistolica inferiori a 125 mmHg (15).

In uno studio di popolazione su pazienti con diabete di tipo 1 la presenza di livelli superiori di pressione arteriosa diastolica sembrava contribuire significativamente alla gravità della retinopatia (16).

Dati recenti provenienti da due importanti trial, l'UKPDS (17) e l'EUCLID (18), hanno dimostrato che uno stretto controllo pressorio riduce il rischio di progressione della retinopatia e il peggioramento dell'acuità visiva.

È noto che tra i pazienti diabetici tipo 2 l'incidenza di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e renali, nonché di ipertensione arteriosa, è maggiore che nella popolazione generale. È stato anche riscontrato che l'incidenza di complicanze cliniche è associata in modo significativo alla pressione arteriosa sistolica. Infatti, ogni diminuzione di 10 mmHg di quest'ultima, è associata a una diminuzione del rischio pari al 12% riferita a tutte le comuni complicanze diabetiche considerate

globalmente e del 13% per le complicanze microvascolari (soprattutto retinopatia) (19).

Scopo dell'esame del fundus in corso di ipertensione arteriosa è proprio quello di fornire all'internista precise indicazioni sull'esistenza o meno di segni di scompenso circolatorio.

Retinopatia ipertensiva: prospettiva storica

Marcus Gunn (1898), per primo, intuì che le anomalie microvascolari retiniche potessero essere utili come indicatori di patologia cardiovascolare e di patologia arteriolare diffusa (20).

Nel 1939, Keith-Wagener e Barker (tab. I) dimostrarono che la gravità delle anomalie microvascolari retiniche era predittiva di mortalità nei soggetti ipertesi: suddivisero 219 soggetti affetti da ipertensione arteriosa, seguiti per un periodo di almeno 5 anni, in 4 livelli di gravità crescente, sulla base del restringimento arteriolare e di altri segni di retinopatia ipertensiva, ed elaborarono le relative curve di sopravvivenza (21). I soggetti classificati nel primo gruppo avevano una sopravvivenza a 3 anni del 70%, in confronto a una sopravvivenza del 6% per i soggetti del quarto gruppo. Pertanto, l'importanza di questa scala di valutazione delle alterazioni del fundus, in presenza di ipertensione arteriosa, risiede nella possibilità di differenziare la prognosi dei pazienti, sulla base dei segni oftalmoscopici (22).

A differenza di quanto succedeva negli anni '30, quando Keith-Wagener e Barker proposero la classificazione in quattro gradi delle alterazioni oculari del paziente iperteso, oggi molti pazienti vengono diagnosticati

Tab. I. Classificazione di Keith-Wagener e Barker (1939)

- Primo gruppo: restringimento arteriolare retinico minimo o assente, o sclerosi delle arterie in pazienti con ipertensione arteriosa moderata.
- Secondo gruppo: modificazioni retiniche comprese nel primo gruppo, accentuazione del riflesso di parete, modesto restringimento arteriolare focale e/o generalizzato e alterazioni agli incroci arterovenosi in pazienti con segni minimi o assenti di coinvolgimento sistemico; sclerosi arteriolare da moderata a marcata.
- Terzo gruppo: modificazioni arteriolari retiniche comprese nel primo e nel secondo gruppo, marcato restringimento arteriolare, emorragie, essudati duri e noduli cotonosi.
- Quarto gruppo: modificazioni arteriolari retiniche presenti nel terzo gruppo usualmente più gravi e in più papilledema. Coinvolgimento cardiaco, renale e cerebrale molto gravi.

come ipertesi più precocemente e, di conseguenza, le emorragie, gli essudati (grado 3) e il papilledema (grado 4) si osservano molto raramente.

Modificazioni arteriose di grado 1 e 2 sono invece di frequente riscontro, ma non esiste chiara evidenza che esse rivestano un reale significato prognostico (23). Una valutazione recente, mediante esame oftalmoscopico diretto, che ha coinvolto 800 pazienti ipertesi, ha mostrato che la prevalenza di alterazioni retiniche di grado 1 e 2 si attestava al 78%, in contrasto con una prevalenza del 43% per le placche carotidee, del 22% per l'ipertrofia ventricolare sinistra e del 14% per la microalbuminuria (24). Tali dati mettono in dubbio che le modificazioni retiniche di grado 1 e 2 possano rivestire un significato prognostico e che debbano essere usate come evidenza di danno d'organo per stratificare il rischio cardiovascolare globale, mentre i gradi 3 e 4 sono certamente marker di gravi complicanze ipertensive.

La classificazione di Keith-Wagener e Barker contiene un insieme di lesioni che sono direttamente correlate all'ipertensione e altre di natura arteriosclerotica o para-fisiologiche legate all'età, rendendo difficile pertanto l'interpretazione dei risultati oftalmoscopici. Per migliorare la sensibilità della valutazione oftalmoscopica delle anomalie microvascolari retiniche nel paziente iperteso, sono state proposte nuove classificazioni che, a differenza di quanto osservato nella scala di Keith-Wagener e Barker, hanno cercato di identificare e quantificare le alterazioni retiniche più specificamente associate all'ipertensione e al danno d'organo correlato all'ipertensione.

Scheie (1953) ha identificato nel restringimento arteriolare, nelle emorragie retiniche, negli essudati e nel papilledema le alterazioni dovute all'ipertensione, descrivendole separatamente dalle modificazioni dovute a fenomeni aterosclerotici, quali l'aumentato riflesso della parete arteriolare e l'aspetto degli incroci arterovenosi (25). Dahlof e coll. (1992) hanno proposto un sistema di classificazione semplificato rispetto a quello di Keith-Wagener e Barker, attribuendo un punteggio variabile da 0 a 4 alle singole lesioni retiniche riscontrate (alterazione del riflesso alla luce, restringimento arteriolare, incroci arterovenosi). Tale scala di valutazione è stata validata dagli autori con i dati ecocardiografici di danno d'organo, evidenziando una buona correlazione tra anomalie microvascolari retiniche e ipertrofia ventricolare sinistra (26).

Dodson e coll. (1996) hanno proposto un sistema di classificazione che distingue le lesioni retiniche in due categorie ai fini clinico-prognostici: premaligne, intendendo le alterazioni che precedono il danno retinico (quali il restringimento arteriolare generalizzato e foca-

le, gli incroci arterovenosi) e maligne (emorragie, essudati duri e cotonosi, con o senza edema del disco ottico) (27).

Nonostante questi numerosi tentativi, non esiste attualmente un sistema di classificazione standardizzato e accettato da tutti (28).

Infine, differenti conclusioni sono state raggiunte per quanto riguarda la correlazione tra lesioni del fundus oculi, presenza di ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra e microalbuminuria (4, 5, 10). Alcuni segni oftalmoscopici attribuiti all'ipertensione arteriosa sono stati osservati anche in soggetti normotesi ed è pertanto stata messa in discussione la relazione tra tali segni e i livelli di pressione arteriosa (29).

Nuove metodiche di valutazione

La valutazione qualitativa del microcircolo retinico è soggetta a bias di osservazione: Kagan e coll. (1966) hanno descritto una variabilità inter-osservatore del 20-42% e intra-osservatore del 10-33% nella valutazione di differenti lesioni retiniche con l'oftalmoscopia diretta (30). Dimmitt e coll. (1989) hanno dimostrato che l'oftalmoscopia diretta non è riproducibile in soggetti con ipertensione arteriosa lieve e moderata (31). Per ovviare a tali problemi, recentemente sono stati proposti e introdotti nuovi protocolli e nuove metodiche per classificare e quantificare le anomalie microvascolari retiniche, tra cui l'esame retinografico e l'analisi computerizzata delle fotografie retiniche con software dedicati (32).

L'esame retinografico consiste nella valutazione di fotografie a colori della retina, che consentono di avere a disposizione un campo di osservazione superiore rispetto a quello ottenuto con l'esame oftalmoscopico diretto.

Tali immagini possono essere ottenute con apparecchiature non digitali, con successiva conversione in immagini digitali mediante appositi scanner, oppure direttamente con apparecchiature digitali; in questo caso, non è necessaria la midriasi farmacologica e il tempo di esecuzione e di interpretazione dell'esame risulta ridotto.

Le immagini retinografiche possono inoltre essere facilmente immagazzinate e archiviate su computer, con la possibilità di analisi successive.

Si ritiene che il restringimento arteriolare retinico sia il segno oftalmoscopico che meglio discrimina tra pazienti ipertesi e normotesi (33). Tuttavia, mentre il restringimento arteriolare localizzato risulta evidente all'esame oftalmoscopico o all'esame retinografico, il restringimento generalizzato delle arteriole è difficile

da evidenziare e da quantificare prescindendo dall'utilizzo di metodiche standardizzate.

Recentemente è stato messo a punto e usato nello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) un algoritmo che consente di misurare il diametro dei vasi retinici: il restringimento arteriolare generalizzato è stato quantificato misurando il diametro dei vasi retinici da fotografie retiniche digitalizzate mediante scanner ad alta risoluzione (28).

Si deve a Parr (34) l'intuizione di determinare il diametro delle arteriole retiniche, tenendo in considerazione la loro modalità di ramificazione. Secondo quanto proposto da questo autore, il diametro delle arterie viene misurato tra 1/2 del diametro papillare e un diametro papillare dalla testa del nervo ottico e, tramite una formula specifica, viene calcolato l'equivalente dell'arteria centrale retinica (CRAE):

$CRAE = (0,87 Wa^2 + 1,01 Wb^2 - 0,22 WaWb - 10,76)^{1/2}$
dove Wa rappresenta il diametro del ramo più piccolo e Wb il diametro del ramo maggiore.

Hubbard e coll. (28) hanno esteso il metodo di Parr al calcolo del diametro delle vene (equivalente della vena retinica):

$$CRVE = (0,72 Wa^2 + 0,91 Wb^2 + 450,05)^{1/2}$$

In tal modo, è possibile esprimere il restringimento arteriolare generalizzato come rapporto arterovenoso (CRAE/CRVE). Tale rapporto ha una distribuzione normale nella popolazione generale.

Un AVR di 1 indica che, in media, i diametri arterioli sono gli stessi dei diametri venulari (fig. 1).

Nello studio ARIC questi metodi di valutazione del fundus oculi si sono dimostrati altamente riproducibili (35).

Significato prognostico della microangiopatia retinica

La prognosi quoad vitam, in presenza di un quadro di retinopatia ipertensiva, è riservata, in quanto allo scompenso rilevato a livello retinico corrisponde uno scompenso della circolazione cerebrale: entrambi i distretti circolatori, infatti, sono isolati dalla circolazione sistemica (barriera ematoretinica e barriera ematoencefalica) e hanno un meccanismo di autoregolazione del flusso ematico di tipo metabolico.

Meno noto è il significato prognostico dell'angiopatia ipertensiva (23, 24).

Recenti studi hanno evidenziato che soggetti ipertesi con restringimento arteriolare generalizzato hanno un rischio maggiore di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (36) e l'analisi dei dati dello studio ARIC ($n = 12.887$, 51-70 anni) (37-39) ha evidenziato che le anomalie microvascolari retiniche possono predire lo sviluppo di complicanze cardiovascolari indipendentemente da altre manifestazioni di danno d'organo.

Diversi studi epidemiologici, tra i quali lo studio ARIC, il CHS (Cardiovascular Health Study, $n = 2324$, 69-97 anni) (40), il BDES (Beaver Dam Eye Study $n = 4926$, 43-84 anni) (8) e il BMES (Blue Mountains Eye Study, $n = 3654$, età > 49 anni) (9) hanno evidenziato una relazione inversa tra rapporto arteriolo-venulare (AVR) e valori pressori. È stato osservato (fig. 2) che a un valore del rapporto arterovenoso inferiore corrisponde un rischio maggiore di sviluppare ipertensione arteriosa.

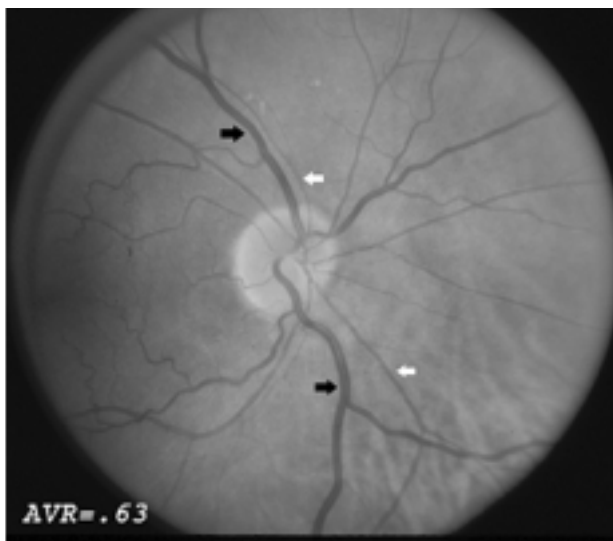


Fig. 1. Due retinografie a confronto: nella fotografia retinica a sinistra si può osservare un restringimento arteriolare generalizzato, a destra è conservato il normale rapporto tra diametro dei vasi arteriosi e venosi.

È stato inoltre dimostrato che il rapporto arterovenoso è correlato con marker di infiammazione e di danno endoteliale, ma non con indicatori clinici e subclinici di aterosclerosi (6).

Relazione con l'ictus

Studi epidemiologici condotti negli anni passati che hanno analizzato la relazione tra modificazioni arteriolar retiniche e ictus hanno fornito risultati inconsistenti (41). Tuttavia questi dati sono in parte inficiati dalla scarsa attendibilità della metodica di indagine delle anomalie microvascolari retiniche, l'esame oftalmoscopico diretto (30).

Inoltre, i risultati non sono applicabili ai soggetti ipertesi di oggi, nei quali è possibile ottenere un buon compenso pressorio con la terapia farmacologica (23). Dall'analisi dei dati dello studio ARIC è risultato che l'incidenza cumulativa a 3 anni di ictus è stata più elevata in presenza di anomalie microvascolari retiniche che in loro assenza (37).

Le modificazioni del microcircolo retinico sono predittive di un futuro ictus (tab. II) *indipendentemente* dai livelli di pressione arteriosa.

In presenza di anomalie vascolari retiniche risulta maggiore il rischio di sviluppare alterazioni della materia bianca cerebrale documentabili con RMN (39).

Seppur con alcune cautele (numero di ictus limitato, 15% di fotografie retiniche non classificabili, errori di selezione) i risultati ottenuti indicano un ruolo della patologia microvascolare nella patogenesi della vasculopatia cerebrale e suggeriscono l'utilità della fotografia retinica per stratificare il rischio di ictus nei soggetti ipertesi (37).

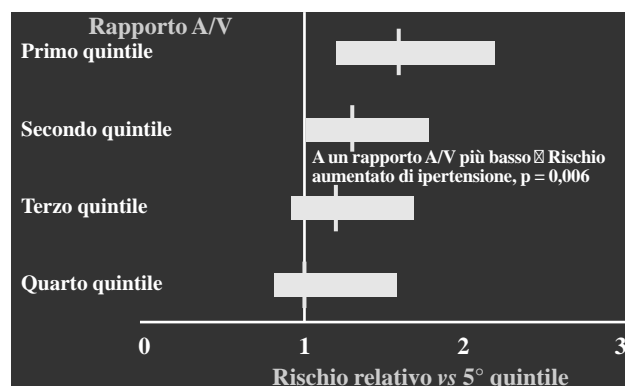


Fig. 2. Rapporto A/V e rischio di ipertensione (l'analisi multivariata include età, sesso, etnia, glicemia a digiuno, BMI, rapporto fianchi-vita, attività fisica e lipidi - dati dello studio ARIC¹⁰).

Tab. II. Rischio relativo di vasculopatia cerebrale in relazione alla presenza di anomalie microvascolari retiniche e al rapporto arterovenoso (analisi multivariata sui dati dello studio ARIC³⁷)

AVR (quintili)	Tutti gli ictus	Ictus ischemici
Primo	1,18 (0,63-2,20)	1,14 (0,59-2,24)
Secondo	1,20 (0,64-2,25)	1,23 (0,63-2,40)
Terzo	1,04 (0,54-2,03)	1,08 (0,53-2,18)
Quarto	0,59 (0,27-1,30)	0,61 (0,27-1,43)
Quinto	1,00	1,00
Alterazione retinica	Tutti gli ictus	Ictus ischemici
Retinopatia	2,46 (1,51-4,04)	2,51 (1,49-4,22)
Incroci arterovenosi	1,49 (0,96-2,33)	1,71 (1,08-2,71)
Restringimento arteriolare focale	0,97 (0,59-1,58)	0,79 (0,46-1,37)

Tra parentesi sono indicati gli intervalli di confidenza del rischio relativo al 95%

Relazione con il deterioramento cognitivo

Nello studio ARIC la funzione cognitiva è stata valutata con test neuropsicologici standardizzati.

Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con ischemia cerebrale o che assumevano farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale.

Il punteggio ottenuto in questi test è risultato significativamente minore in presenza di retinopatia piuttosto che in sua assenza.

La retinopatia è risultata associata, indipendentemente da altre variabili, a una funzione cognitiva ridotta nello studio ARIC (42).

I dati dello studio ARIC fanno ipotizzare che il deterioramento cognitivo riconosca una patogenesi vascolare, e che possa beneficiare di strategie preventive e di trattamento simili alle patologie del circolo.

Studi longitudinali chiariranno meglio la sequenza temporale delle associazioni dimostrate e il significato di queste iniziali modificazioni dei test neuropsicologici.

Relazione con la cardiopatia ischemica

La comprensione del contributo relativo dei processi microvascolari e macrovascolari allo sviluppo della cardiopatia ischemica è importante ai fini della prevenzione e della terapia.

La letteratura cardiologica indica che la microangiopatia può giocare un ruolo preminente nell'eziopatogenesi della cardiopatia ischemica nelle donne e può spiegare l'osservazione per cui le donne hanno esiti meno favorevoli dopo rivascularizzazione chirurgica delle coronarie (43, 44).

Pochi studi hanno analizzato direttamente la relazione tra anomalie microvascolari retiniche e cardiopatia ischemica. In uno studio osservazionale la prevalenza di casi di cardiopatia ischemica era maggiore tra i soggetti con modificazioni arteriolari retiniche documentate con esame oftalmoscopico diretto (45). Altri studi hanno riportato associazioni tra modificazioni arteriolari retiniche, alterazioni elettrocardiografiche correlate a ischemia del miocardio (22, 46) e gravità dell'ostruzione coronarica alla coronarografia (47). Molti di questi studi sono però limitati dalla scarsa ripetibilità dell'osservazione oftalmoscopica diretta (30).

Dati dello studio ARIC hanno dimostrato che nel corso di un follow-up medio di 3,5 anni 84 donne e 178 uomini su 9648 soggetti di età compresa tra 51 e 72 anni hanno avuto un episodio coronarico acuto (38). Dopo aver pesato i dati per i valori medi di pressione arteriosa nei 6 anni precedenti, per diabete, fumo di sigaretta, livelli plasmatici di lipidi e altri fattori di rischio, si è osservato che alla riduzione del rapporto arterovenoso corrispondeva, nelle donne, un aumento del rischio di infarto del miocardio (RR 1,37; 95% IC 1,1-2,04) statisticamente significativo (tab. III).

È stato osservato che a ogni riduzione pari a una DS del rapporto arteriolo-venulare corrisponde un aumento

pari al 37% del rischio di sviluppare cardiopatia ischemica (38).

Le implicazioni cliniche sono:

- ruolo dell'esame del fundus nella stratificazione del rischio cardiovascolare;
- esecuzione di un approfondito esame cardiovascolare in presenza di danno del microcircolo retinico.

Relazione con il diabete

Il diabete di tipo 2 e l'ipertensione sono entrambe manifestazioni della sindrome metabolica e aumentano entrambi il rischio di complicanze cardiovascolari (48).

Quando il diabete è associato con ipertensione, la retinopatia diventa più grave e rapidamente progressiva (49, 50). Un controllo efficace della pressione arteriosa è in grado di prevenire il peggioramento della retinopatia e dell'acuità visiva (51).

Dal momento che la prevalenza del diabete tra i pazienti affetti da ipertensione arteriosa è elevata (52) e poiché il diabete tipo 2 può rimanere misconosciuto per 4-7 anni prima che venga diagnosticato (53), sarebbe imprudente omettere l'esame del fundus nell'inquadramento diagnostico dei pazienti ipertesi.

L'insulina stimola la vasodilatazione e il flusso nel distretto microcircolatorio (54).

Molti studi cross-sectional hanno dimostrato alterazioni del microcircolo in pazienti affetti da diabete tipo 2 (55, 56) e nei soggetti ad alto rischio di sviluppare diabete (57-61).

Dal momento che tali alterazioni del microcircolo possono causare una ridotta azione dell'insulina a livello del muscolo scheletrico (62), è stato proposto che la microangiopatia possa essere implicata nella patogenesi del diabete (63, 64). Tuttavia, non sono disponibili dati clinici di studi prospettici.

Nello studio ARIC (65), dopo 3 anni di follow-up, 291 persone (3,6% di 7993 soggetti senza diabete) hanno sviluppato il diabete tipo 2: le persone con restringimento arteriolare retinico più grave hanno avuto una incidenza maggiore di diabete.

Il restringimento arteriolare generalizzato è risultato associato, all'analisi fattoriale, con un rischio aumentato di sviluppare diabete (RR 1,71; 95% IC 1,13-2,57). Questa associazione rimane valida usando differenti definizioni di diabete ed è stata dimostrata sia nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare sia nei soggetti classificati a basso rischio cardiovascolare.

Nello studio ARIC è stato osservato (tab. IV e fig. 3) che a un restringimento arteriolare retinico maggiore corrisponde un rischio maggiore di sviluppare diabete. A

Tab. III. Incidenza di cardiopatia ischemica in relazione ai valori del rapporto arterovenoso (dati dello studio ARIC³⁸)

AVR (Quintili)	0,57-0,78	0,79-0,82	0,83-0,86	0,87-0,91	0,92-1,22
Cardiopatia ischemica (n)	19	22	16	15	12
Incidenza cumulativa (%)	2,54	3,38	2,35	1,86	1,56
Rischio relativo	2,3 (1,1-4,8)	2,5 (1,2-5)	1,7 (0,8-3,5)	1,4 (0,7-2,9)	Riferimento

Tra parentesi sono indicati gli intervalli di confidenza del rischio relativo al 95%

Tab. IV. Incidenza di diabete in relazione ai valori del rapporto arterovenoso (dati dello studio ARIC⁶⁵)

AVR (Quartili)	0,57-0,79	0,80-0,84	0,85-0,90	0,91-1,22
Diabete (%)	104 (5,2)	79 (4,0)	61 (3,1)	47 (2,4)
Diabete OR	2,28 (1,61-3,23)	1,71 (1,18-2,46)	1,31 (0,89-1,92)	Riferimento
Dati aggiustati per età, sesso e centro di esame	2,09 (1,47-2,98)	1,61 (1,11-2,32)	1,27 (0,86-1,87)	Riferimento
Analisi multivariata*	1,71 (1,13-2,57)	1,49 (0,98-2,27)	1,22 (0,79-1,88)	Riferimento

Tra parentesi sono riportati gli intervalli di confidenza al 95%. OR indica Odds Ratio

*L'analisi multivariata include età, sesso, etnia, centro di lettura, glicemia a digiuno, storia familiare di diabete, valori della pressione negli ultimi 6 anni, BMI, fumo, colesterolo, trigliceridi, attività fisica, rapporto vita-fianchi

ogni riduzione di 0,08 (pari a una DS) del rapporto arterovenoso si ha un incremento del 26% del rischio di sviluppare diabete (OR 1,26; 95% IC 1,09-1,46).

Dai dati del WEDS (Wisconsin Epidemiologic Diabetes Study), è emerso che un aumento del diametro dei vasi venosi può predire l'insorgenza di retinopatia proliferativa in pazienti diabetici indipendentemente dalla gravità della scala clinica EDTRS (66). È stato anche osservato che alterazioni del microcircolo precedono l'ipertensione arteriosa e si ritiene possano spiegare l'eccesso di rischio di sviluppare diabete in persone affette da ipertensione arteriosa (65).

Dall'analisi dei dati su una coorte di 557 soggetti affetti da diabete tipo 1 è emerso che modificazioni del diametro dei vasi retinici possono predire il rischio di insorgenza di nefropatia diabetica: un aumento del diametro dei vasi venosi è risultato associato con un'incidenza maggiore di proteinuria e insufficienza renale (67).

Il rischio di diabete associato al fumo di sigaretta può essere dovuto a cause infiammatorie: dal momento che lo studio ARIC ha messo in evidenza l'esistenza di correlazioni tra il restringimento arteriolare retinico generalizzato, il fumo di sigaretta e alcuni marker di infiammazione, è possibile che tale anomalia del microcircolo retinico rappresenti un momento patogenetico comune nello sviluppo del diabete (6, 65).

Ulteriori studi sono necessari per usare le anomalie microvascolari retiniche come "bersagli" per eventuali terapie farmacologiche mirate (26).

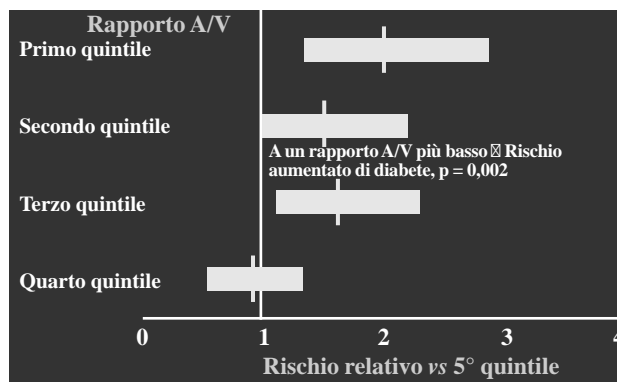


Fig. 3. Rapporto A/V e rischio di diabete (analisi multivariata sui dati dello studio ARIC⁶⁵).

Relazione con la mortalità

Keith, Wagener e Barker dimostrarono per primi l'esistenza di una relazione dose-dipendente tra gravità delle modificazioni arteriolari retiniche e tassi di mortalità per tutte le cause (21). Studi successivi hanno confermato questi risultati, ma non hanno esaminato i tassi di mortalità specifici per cause cardiovascolari e non hanno controllato adeguatamente i fattori di confondimento (68, 69). Infatti, poco è noto del follow up dei pazienti negli anni compresi tra le valutazioni oftalmologiche e la morte. È possibile che in tale periodo si siano verificati ulteriori eventi che possano avere in qualche modo influenzato il decorso clinico dei pazienti o siano state instaurate terapie per patologie concomitanti che hanno determinato una eventuale riduzione del rischio di mortalità.

Studi recenti (8-11, 37, 38) hanno messo in evidenza nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa con alterazioni del microcircolo retinico una incidenza maggiore di eventi gravi *quoad vitam* a livello cerebrovascolare e a livello cardiaco. Dall'analisi (70) dei dati di mortalità per cause cardiovascolari (malattia coronarica e ictus) dei partecipanti allo studio Beaver Dam Eye Study seguiti per 10 anni sono emersi i seguenti risultati:

- la retinopatia è associata a un rischio aumentato di mortalità per cause cardiovascolari indipendentemente da altri fattori di rischio;
- altri segni di angiopatia ipertensiva (incroci arterovenosi e restringimento arteriolare retinico) sono risultati correlati a un rischio aumentato di mortalità per cause cardiovascolari nei soggetti di età compresa tra 43 e 74 anni, mentre non è stata dimostrata alcuna relazione o di tipo inverso nei soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni.

La forza delle associazioni dimostrate non differisce tra i soggetti con o senza storia di infarto del miocardio o

ictus, in presenza o in assenza di ipertensione o diabete. I dati del BDES indicano che esiste un'associazione indipendente tra retinopatia e mortalità cardiovascolare a lungo termine, ma che probabilmente esiste un'associazione età-dipendente per la microangiopatia ipertensiva.

Nello studio ARIC (37) è stato dimostrato che la retinopatia è un fattore predittivo di ictus indipendentemente dai valori di pressione arteriosa e da altri fattori di rischio cardiovascolari: i soggetti di età compresa tra 51 e 72 anni con retinopatia hanno un rischio aumentato di quasi 3 volte di sviluppare la vasculopatia cerebrale. Nel Cardiovascular Health Study (11) è stato dimostrato che la presenza di retinopatia, nei soggetti di età compresa tra 69 e 97 anni, conferisce un rischio aumentato di 2,5 volte di andare incontro a ictus. Relazioni tra segni di angiopatia ipertensiva (restringimento arteriolare generalizzato e incroci arterovenosi) e ictus sono state dimostrate solo nei soggetti più giovani della popolazione dello studio ARIC (37), ma non nei soggetti di età più avanzata partecipanti allo studio CHS (11). Uno studio precedente (45), basato su una indagine nazionale negli USA, aveva già messo in evidenza un'associazione età-dipendente tra restringimento arteriolare retinico e casi di cardiopatia ischemica. Sembra che il restringimento arteriolare retinico e gli incroci arterovenosi, in contrasto ai dati sulla retinopatia, conferiscano un rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari maggiore nei giovani adulti piuttosto che negli anziani (70).

Perché esistono differenti associazioni tra segni retinici dovuti all'ipertensione arteriosa e rischio di patologie cardiovascolari?

Studi istopatologici (7, 71) hanno documentato che il restringimento arteriolare retinico e gli incroci arterovenosi sono modificazioni del microcircolo che avvengono precocemente nella storia naturale della malattia ipertensiva mentre la retinopatia è un indicatore di patologia del microcircolo più grave, osservabile in presenza di ischemia e rottura della barriera ematoretinica. Lo studio ARIC (6) ha dimostrato che il restringimento arteriolare generalizzato e gli incroci arterovenosi sono correlati ai livelli attuali di pressione arteriosa, ma anche ai valori di pressione arteriosa di 3-6 anni prima, indicando che queste modificazioni esprimono un danno persistente dovuto all'ipertensione arteriosa. Il restringimento arteriolare retinico e gli incroci arterovenosi non sono associati con diabete, glicemia e valori di emoglobina glicosilata. La retinopatia, invece, è associata in modo forte con la presenza di diabete, con la sua durata e la sua gravità, ed è risultata correlare ai livelli di pressione arteriosa attuali ma non a quelli passati (6, 70). Una possibile spiegazione di questi dati è

che il restringimento arteriolare retinico e gli incroci arterovenosi riflettano il rischio cardiovascolare conseguente agli effetti cronici di valori di pressione arteriosa elevati, mentre le associazioni dimostrate per la retinopatia esprimono il rischio cardiovascolare in relazione al diabete, ai valori di glicemia e ai valori di pressione arteriosa attuali (70).

Rimane più difficile da spiegare perché le associazioni tra mortalità per cause cardiovascolari, restringimento arteriolare retinico e incroci arterovenosi siano più deboli nei soggetti di età avanzata rispetto ai soggetti di età inferiore. Bisogna osservare che molti studi epidemiologici (72-74), anche se non tutti (75, 76), indicano che i tradizionali fattori di rischio dell'aterosclerosi, come l'ipertensione arteriosa e i livelli ematici di colesterolo, hanno un'importanza attenuata negli anziani rispetto ai giovani.

Questi dati inoltre possono riflettere una mortalità selettiva (70). I soggetti che manifestano anomalie microvascolari retiniche, che sono suscettibili agli effetti patologici associati a queste alterazioni, e cioè al diabete e all'ipertensione, possono avere maggiori probabilità di morire prima dei 75 anni, autoselezionandosi un gruppo di soggetti che per caratteristiche genetiche e biologiche sono protetti dai processi patologici responsabili di queste lesioni retiniche. Inoltre, la maggior prevalenza di comorbilità nei soggetti anziani può mascherare i rischi associati con le alterazioni retiniche e può determinare una variabilità degli esiti clinici (errata classificazione delle cause di morte). Infine, è possibile che i processi patologici alla base delle anomalie microvascolari retiniche siano differenti negli anziani in confronto ai giovani. Come è stato dimostrato in precedenti studi (6), le associazioni tra restringimento arteriolare retinico, incroci arterovenosi con pressione arteriosa e marker di infiammazione sono di forza più debole nei soggetti di età avanzata rispetto ai soggetti giovani. Di conseguenza il significato prognostico di specifici segni retinici può variare con l'età. Il dato per cui gli incroci arterovenosi sono più frequenti nei soggetti giovani rispetto ai soggetti più anziani deceduti per cause cardiovascolari confermerebbe questa ipotesi. Nell'interpretazione dei risultati dei recenti studi di popolazione va anche tenuto in considerazione che l'effetto dell'ipertensione e del diabete sulle associazioni cliniche dimostrate è sostanziale e non può essere completamente eliminato.

Attualità e prospettive

Qual è l'impatto che i dati epidemiologici hanno nella pratica clinica di tutti i giorni? Non possiamo ancora

affermare che la misurazione del rapporto arterovenoso debba essere inclusa nel protocollo diagnostico di ricerca del danno d'organo nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, in quanto sono necessari ulteriori studi clinici prospettici per confermare i dati preliminari. Questi studi non dimostrano una relazione di causa (diminuzione del rapporto arterovenoso) ed effetto (nuovi casi di cardiopatia ischemica, di ictus e di diabete di tipo 2). Altri fattori non quantificati, associati a una riduzione del rapporto arterovenoso, possono essere la vera causa delle associazioni dimostrate. Inoltre, non è chiaro perché l'associazione tra mortalità per cause cardiovascolari e valore del rapporto arterovenoso sia statisticamente significativa solo nelle donne.

Inoltre, sebbene le nuove tecnologie ci abbiano consentito di quantificare in modo più obiettivo le alterazioni del microcircolo retinico, rimangono ancora da risolvere alcuni importanti aspetti metodologici.

Per prima cosa, le procedure di misurazione del diametro dei vasi retinici dovranno essere rese più rapide e riproducibili per proporre l'analisi al computer delle fotografie retiniche come test diagnostico di routine. In secondo luogo, non è noto il momento ottimale in cui eseguire le misurazioni del diametro dei vasi retinici, dal momento che il diametro dei vasi retinici varia nel corso della giornata con la postura (77), con il ciclo cardiaco (78, 79) ed è influenzato dal tono nervoso autonomo (80).

Devono inoltre essere sviluppati differenti algoritmi per tenere in considerazione la variabilità nella determinazione del diametro dei vasi retinici dovuta alla presenza di vizi di rifrazione, glaucoma, diabete e pigmentazione del fundus (81).

Infine, sono necessari ulteriori studi per correlare il dato morfologico sul diametro dei vasi retinici con quello funzionale relativo al flusso ematico.

Al fine di verificare l'utilità della valutazione del danno microvascolare retinico mediante analisi digitale di retinografie in pazienti ipertesi di nuova diagnosi è stato avviato un progetto pilota (82) finanziato dalla Regione Piemonte presso la Clinica Oculistica dell'Università di Torino diretta dal Professor Federico Grignolo in collaborazione con il Centro per lo Studio e la Terapia dell'Iperensione Arteriosa dell'Ospedale San Vito di Torino.

Il restringimento arteriolare generalizzato è valutato misurando il diametro dei vasi retinici con un software dedicato Retalyze System® ed è espresso come rapporto arterovenoso (fig. 4).

Dalla nostra esperienza è emerso che i nuovi metodi diagnostici basati sul computer e su protocolli standardizzati sono riproducibili e precisi (35) mentre abbiamo messo in evidenza, in accordo ai dati della lettera-



Fig. 4. Contorno del vaso definito con il software Retalyze.

tura (30, 31), una scarsa concordanza diagnostica nell'interpretazione dell'esame oftalmoscopico diretto. I vantaggi dell'analisi al computer delle immagini retiniche consistono nella possibilità di costituire un database informatizzato per controlli e confronti a distanza di tempo e per eventuali consultazioni tramite la rete telematica (telemedicina). Inoltre, l'analisi delle immagini retiniche mediante software dedicati rende possibile correlare i segni retinici con altri metodi di indagine quantitativi, usati nella valutazione del danno d'organo dei pazienti ipertesi, come lo studio ecocardiografico della massa ventricolare sinistra, il monitoraggio pressorio delle 24 ore, l'ecodoppler dei vasi sopra-aortici, il dosaggio della microalbuminuria o lo studio del baroriflesso.

Tuttavia, come per ogni nuova tecnica diagnostica, può essere difficile fare uso di queste nuove informazioni in clinica. Sappiamo (37, 38) che i pazienti con rapporto arterovenoso basso hanno un'incidenza maggiore di complicanze cardiovascolari in confronto ai pazienti con rapporto arterovenoso più alto e che il rischio di complicanze cardiovascolari aumenta al diminuire del rapporto arterovenoso ma non esiste un vero valore soglia. Infatti, non si sa quale sia il valore del rapporto arterovenoso adeguato per l'età. Soltanto dal confronto con controlli di età simile si potranno evidenziare differenze nella distribuzione del rapporto arterovenoso e si potrà definire un valore cut-off utile per discriminare tra i pazienti ipertesi quelli più suscettibili a microangiopatia.

In futuro potrà essere utile valutare l'efficacia di determinate categorie di farmaci antipertensivi oltre che nella riduzione della pressione arteriosa anche sulle alterazioni del microcircolo retinico. Di particolare interesse clinico risulta lo studio del sistema renina-angio-

tensina a livello oculare: a questo riguardo è stata dimostrata la regressione delle anomalie microvascolari retiniche con l'impiego di un ACE-inibitore (enalapril), mentre non si è osservato alcun cambiamento con l'uso di un diuretico (idroclorotiazide) (26).

Bibliografia

- Whisnant JP: A population based model of risk factors for ischemic stroke. *Neurology* **47**, 1420-1428, 1996
- Prospective studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. *Lancet* **346**, 1647-1653, 1995
- Benfante R: Is elevated serum cholesterol a risk factor for coronary disease in the elderly? *JAMA* **263**, 393-396, 1990
- Pekkanen J, Tervahauta M, Nissinen A et al: Does the predictive value of baseline coronary risk factors change over a 30-year follow-up? *Cardiology* **82**, 181-190, 1993
- Menotti A, Jacobs D, Blackburn H et al: The inverse relation of average population blood pressure and stroke mortality rates in the seven countries study. A paradox. *Eur J Epidemiol* **13**, 379-386, 1997
- Klein R, Sharret R, Klein BE et al: Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* **20**, 1644-1650, 2000
- Tso M, Jampol Lee M: Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* **89**, 1132-1145, 1982
- Klein R, Klein BE, Moss SE: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* **95**, 329-348; discussion 348-350, 1997
- Wang JJ, Mitchell P, Leung H et al: Hypertensive retinal wall signs in a general older population: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* **42**(4), 534-541, 2003
- Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD: Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**(11), 4644-4650, 2003
- Wong TY, Klein R, Sharrett RA et al: The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* **110**, 658-666, 2003
- Dodson PM, Krtzinger EE: Management of retinal vein occlusion. *British Medical Journal* **295**, 1434-1435, 1989
- Macular Photocoagulation Study Group: Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **115**, 741-747, 1997
- Klein R, Klein B, Moss Se et al: Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* **149**, 2427, 1989
- Knowler WC, Bennet PA, Ballantine EJ: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *N Engl J Med* **302**, 645, 1980
- Klein R, Klein BEK, Moss Se: A population-based study of diabetic retinopathy in insulin-using patients diagnosed before 30 years of age. *Diabetes Care* **71**, 1985
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* **321**, 412, 2000
- EUCLID Study: Group randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensives patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* **349**, 1787, 1997
- Adler AL, Stratton IM, Neil HAW et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* **321**, 412, 2000
- Gunn RM: On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthal Soc Uk* **18**, 356-381, 1898
- Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and their prognosis. *Am J Med Sci* **197**, 332-343, 1939
- Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF et al: Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* **195**, 335-338, 1966
- European Society of Hypertension – European Society of Cardiology: Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **21**, 1011-1053, 2003
- Cuspidi C, Macca G, Salerno M et al: Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* **2** (9), 702-706, 2001
- Scheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* **49**, 117-138, 1953
- Dahlof B, Stenkula S, Hansson L: Hypertensive retinal vascular changes. Relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Pressure* **1**, 35-44, 1992
- Dodson PM, Lip GY, Eames SM et al: Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertension* **10**, 93-98, 1996
- Hubbard L, Brothers RJ, King WL et al for the Atherosclerosis Risk in Communities Study: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* **106**, 2269-2280, 1999
- Shubert HD: Ocular manifestations of systemic hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* **9**, 69-72, 1998
- Kagan A, Aurell E, Tibblin G: A note of signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organisation* **34**, 955-960, 1966
- Dimmitt SB, West JN, Eames SN et al: Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* **1**, 1103-1106, 1989

32. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS et al: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* **150**, 263-270, 1999
33. Walsh JB: Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* **89**, 1127-1131, 1982
34. Parr JC, Spears GFS: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* **77**, 478-483, 1977
35. Couper DJ, Klein R, Hubbard L et al: Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* **133**, 78-88, 2002
36. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA et al: Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* **86**, 1002-1006, 2002
37. Wong TY, Klein R, Couper DJ et al: Retinal microvascular abnormalities and incident stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* **358**, 1134-1140, 2001
38. Wong TY, Klein R, Sharret R et al: Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* **287**, 1153-1159, 2002
39. Wong TY, Klein R, Sharrett RA et al: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study *JAMA* **288**, 67-74, 2002
40. Wong TY, Hubbard L, Klein R et al: Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* **86**, 1007-1013, 2002
41. Aoki N: Epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases. *Jpn Circ J* **39**, 271-282, 1975
42. Wong TY, Klein R, Sharrett RA et al: Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* **33**, 1487-1492, 2002
43. Cannon RO, Balaban RS. Chest pain in women with normal coronary angiograms. *N Engl J Med* **342**, 88-92, 2000
44. Vaccarino V, Pearsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 participants: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* **341**, 217-225, 1999
45. Gillum RF: Retinal arteriolar changes findings and coronary heart disease. *Am Heart J* **122**, 262-263, 1991
46. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF: Essential hypertension. A twenty-year follow-up study. *Circulation* **33**, 87-97, 1966
47. Michelson IC, Morganroth J, Nichols CW et al: Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Inter Med* **139**, 1139-1141, 1979
48. Ford ES, Giles W, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* **287**, 356-359, 2002
49. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* **105**, 1801-1815, 1998
50. Porta M, Sjoelie A-K, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH and the EURODIAB Prospective Complications Study Group: Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* **44**, 2203-2209, 2001
51. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* **317**, 703-713, 1998
52. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26**, S33-S50, 2003
53. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* **15**, 815-819, 1992
54. Baron AD, Clark MG: Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake. *Annu Rev Nutr* **17**, 487-499, 1997
55. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE: Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* **38**, 1337-1344, 1995
56. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD: Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* **41**, 1076-1083, 1992
57. Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE: Relationship of insulin-resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycemia. *Diabetologia* **40**, 238-243, 1997
58. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* **48**, 1856-1862, 1999
59. Belletshofer BM, Rittig K, Enderle MD et al: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* **101**, 1780-1784, 2000
60. Hulthen UL, Endre T, Mattiasson I, Berglund G: Insulin and forearm vasodilation in hypertension-prone men. *Hypertension* **25**, 214-218, 1995
61. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD: Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* **85**, 1844-1852, 1990
62. Tooke JE: Microvascular function in human and diabetes: a physiological perspective. *Diabetes* **44**, 721-726, 1995
63. Hsueh WA, Law RE: Diabetes is a vascular disease. *J Invest Med* **46**, 387-390, 1998
64. Feldman RD, Bierbrier GS: Insulin mediated vasodilatation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* **342**, 707-709, 1993
65. Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al: Retinal arteriolar

- narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* **287**, 2528-2533, 2002
66. Klein R, Klein BE, Moss SE et al: The relation of retinal vessel calibre to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX, the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* **122**, 76-83, 2004
67. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE: Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes* **53**, 179-184, 2004
68. Schouten EG, Vandenbroucke JP, Van der Heide Wessel et al: Retinopathy as an independent indicator of all-causes mortality. *Int J Epidemiol* **15**, 234-236, 1986
69. Svarsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G: Hypertensive eye ground changes. Prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance. The study of men born in 1913. *Acta Med Scand* **204**, 159-167, 1978
70. Wong TY, Klein R, Nieto FJ et al: Retinal microvascular abnormalities and 10-ten year cardiovascular mortality: a population based case-control study. *Ophthalmology* **110**, 933-940, 2003
71. Garner A, Ashton N, Tripathi R et al: Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* **59**, 3-44, 1975
72. Langer Rd, Ganiats TG, Barrett-Cannor E: Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* **298**, 1356-1357, 1990
73. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z et al: Total serum cholesterol and mortality risk as a function of age a report based on Framingham data. *Arch Intern Med* **153**, 1065-1073, 1993
74. Tate RB, Manfreda I, Cuddy TE: The effect of age on risk factors for ischemic heart disease. *Ann Epidemiol* **136**, 428-440, 1992
75. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK: Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of a HHLBI workshop. *Ann Epidemiol* **2**, 161-176, 1992
76. Denke MA, Winker MA: Cholesterol and coronary heart disease in older adults. No easy answers *JAMA* **8**, 411-414, 1995
77. Hague S, Hill DW: Postural changes in perfusion pressure and retinal arteriolar calibre. *Br J Ophthalmology* **72**, 253-257, 1988
78. Chen HC, Patel V, Wiek J et al: Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye* **8**, 97-103, 1994
79. Dumskyj MJ, Aldnington SJ, Dore CJ et al: The accurate assessment of changes in retinal vessel diameter using multiple frame echocardiography synchronised fundus photography. *Curr Eye Res* **15**, 625-632, 1996
80. Lanigan LP, Clark CV, Hill DW: Retinal circulation responses to systemic autonomic nerve stimulation. *Eye* **2**, 412-417, 1988
81. Chapman N, Witt N, Gao X et al: Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters. *Br J Ophthalmol* **85**, 74-82, 2001
82. Fea A, Veglio F, Grosso A et al: Comparison between retinal microvascular abnormalities and target organ damage in young untreated mild hypertensive patients. *European Journal of Ophthalmology* **13**, 223-224, 2003

Corrispondenza a: Dott. Andrea Grosso, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Torino, Via J uvarra 19, 10122 Torino
e-mail: andrea_grosso@virgilio.it

Pervenuto in Redazione il 14/5/2004 – Accettato per la pubblicazione il 20/10/2004