



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento PROMISE

Dottorato di Ricerca: “Medicina del benessere, nutragenomica e malattie degenerative”

Coordinatore: Prof. Antonio Pinto

Settore scientifico disciplinare: MED/09

*Alterazioni dell'emodinamica intrarenale e
del microcircolo coroideo valutate mediante OCT
in soggetti con ipertensione arteriosa.*

Dottore:

Giulio Geraci

Tutor:

Chiar.mo Prof. Giuseppe Mulè

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Pinto

ANNO ACCADEMICO 2019 - 2020

MAGISTRALE A CICLO UNICO



SOMMARIO

<i>INTRODUZIONE</i>	3
Background	3
OCT retinica e coroidea	7
Imaging OCT Spectral Domain.....	7
Spessore Coroideo, ipertensione e malattia renale	9
<i>PARTE SPERIMENTALE</i>	13
Introduzione.....	13
Materiali e metodi.....	14
Valutazione clinica e laboratoristica.....	15
Valutazione ecografica e oftalmologica.....	16
Analisi statistiche.....	18
<i>Risultati</i>	19
<i>Discussione</i>	24
<i>Bibliografia</i>	28

INTRODUZIONE

Background

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di mortalità e morbidità in Italia, e diversi sono i fattori di rischio, tra cui l'ipertensione arteriosa, che sono stati classicamente associati ad una maggiore incidenza di eventi fatali e non fatali quali infarto, ictus e morte cardiaca improvvisa¹

Gli outcome cardiovascolari, che riconoscono l'ischemia quale principale primum movens patogenetico, rappresentano però la tappa ultima, più grave, di alterazioni strutturali e funzionali a carico del sistema cardiovascolare che si sviluppano spesso per lungo tempo, per lo più in maniera asintomatica, e che conducono più o meno inesorabilmente all'exitus cardiovascolare se non adeguatamente contrastate².

Per tale motivo, negli ultimi 20 anni l'attenzione della comunità scientifica si è orientata alla ricerca di possibili marcatori precoci asintomatici, che nel complesso costituiscono il cosiddetto danno d'organo subclinico (DOS), in grado di indentificare quei pazienti che, pur asintomatici, abbiano già sviluppato una variabile combinazione di alterazioni morfo-funzionali vascolari, cardiache, renali, oftalmiche e che per tale motivo siano a maggiore rischio di morte per eventi cardiovascolari.

Su questa linea, sempre maggiore attenzione è stata posta recentemente allo studio non invasivo dell'alterazioni vascolari ed emodinamiche intrarenali quali possibili markers di danno vascolare e renale precoce³, e perciò possibili mezzi per meglio stratificare soggetti a diverso rischio cardiovascolare, sia a breve che a lungo termine. Così, le alterazioni flussimetriche intrarenali valutate mediante ultrasonografia con integrazione Doppler, ed in particolare gli indici semiquantitativi di resistenza (IR) e pulsatilità (IP) renale, hanno dimostrato di essere strettamente correlate con markers di danno d'organo, vascolari e non, già ben documentati e riconosciuti dalla comunità scientifica quali lo spessore medio-intimale carotideo (IMT), la stiffness arteriosa e l'ipertrofia ventricolare sinistra^{4,5}. Ancora, gli studi più recenti hanno messo in evidenza come le alterazioni emodinamiche intrarenali non si limitano ad essere epifenomeni vascolo-renali di markers sistemici surrogati di rischio cardiovascolare, come sopra detto, bensì si sono

rivelate diretti predittori di eventi e mortalità cardiovascolare in soggetti ipertesi così come in diverse altre popolazioni^{6,7}.

D'altro canto, recenti studi evidenziano notevoli analogie esistenti tra sistema vascolare dell'occhio e quello renale^{8,9,10}, sia a livello strutturale che a livello dei pathways biochimici di disfunzione endoteliale, flogosi, stress ossidativo e rimodellamento vascolare, che rappresentano i comuni meccanismi patogenetici del danno da ipertensione¹¹(Figura 1).

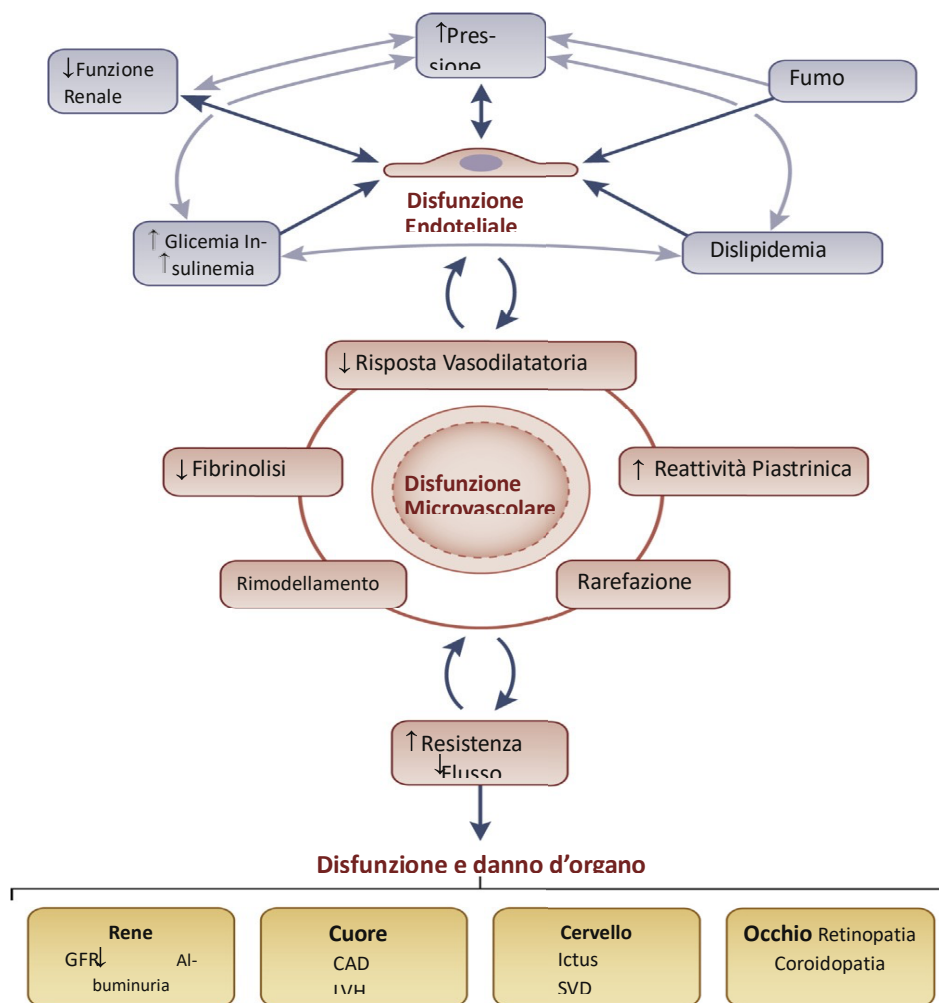


FIGURA 1: Conseguenze delle disfunzioni micro vascolari. Le frecce chiare indicano le associazioni addizionali tra i danni. Le frecce scure indicano invece la sequenza di eventi che portano allo sviluppo e alla progressione della disfunzione d'organo.

È stato inoltre dimostrata la presenza di un sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone locale che agisce selettivamente a livello di vari componenti della retina quali il microcircolo, le cellule di Muller, le cellule ganglionari e le cellule dell'epitelio pigmentato⁸, con modalità identiche a quelle osservate a livello intrarenale (Figura 2).

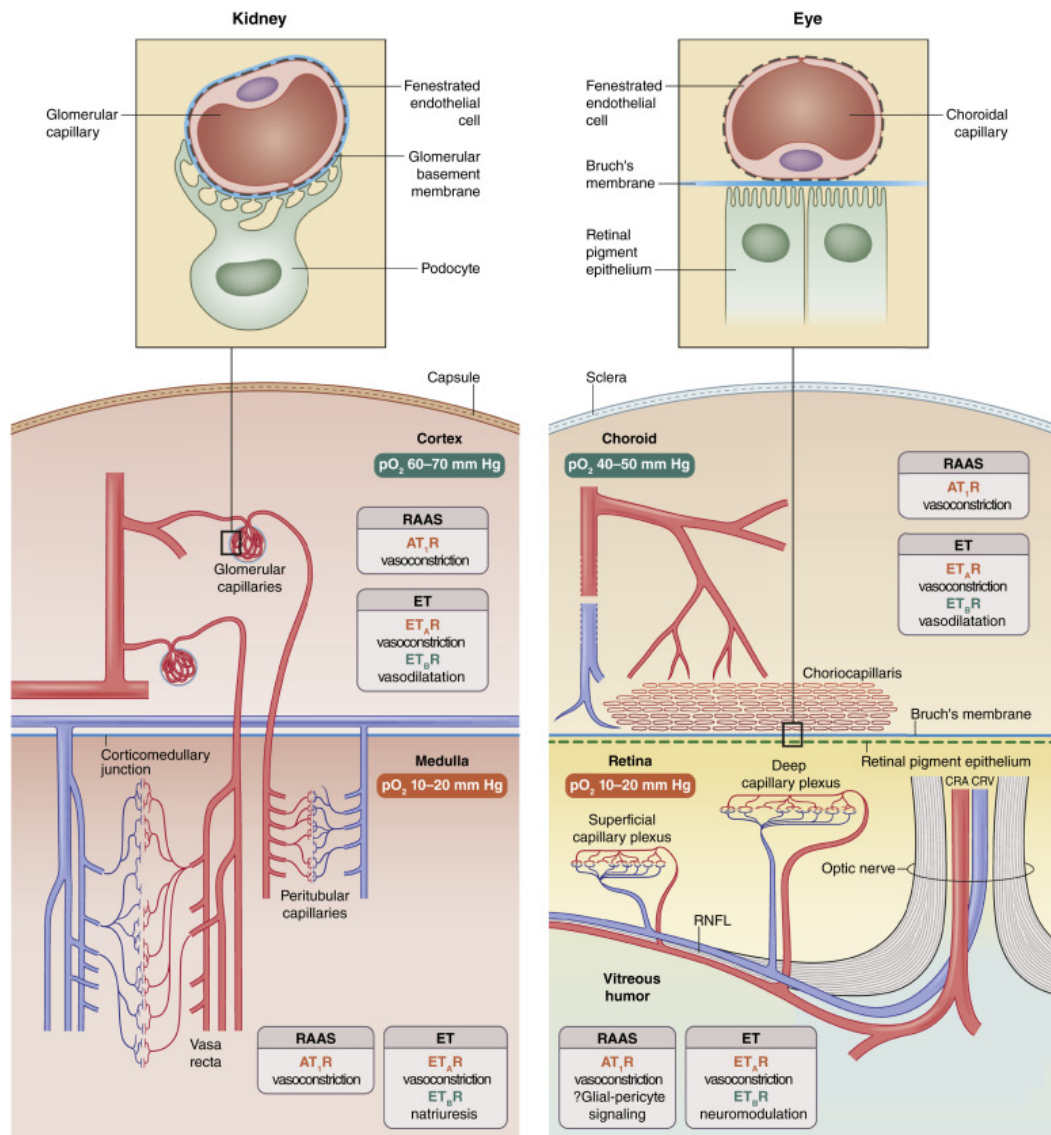


FIGURA 2: La microcircolazione dell'occhio e del rene sono caratterizzate da network capillari multipli, che pur avendo disposizione simile, presentano notevoli differenze strutturali e funzionali.

Tali dati confermerebbero la validità di quanto già affermato da Gunn in maniera pionieristica alla fine del XIX secolo: “L’importanza primaria delle alterazioni delle arterie retiniche risiede nella loro associazione con alterazioni vascolari generalizzate del rene e del cervello e nel loro valore prognostico riguardo i possibili eventi che possono verificarsi nei vasi cerebrali”¹².

Nonostante lo studio del microcircolo retino-coroideo permetta di valutare un suo potenziale coinvolgimento secondario a malattie sistemiche quali l’ipertensione¹³, alcuni limiti metodologici di valutazione non ne consentono l’uso routinario. Per prima cosa, le procedure di analisi dei vasi coroideo-retinici finora utilizzate non sono state tanto rapide e riproducibili da proporre l’uso come test diagnostici di routine. In secondo luogo, il diametro dei vasi retinici varia con il ciclo cardiaco così come con una serie di altri fattori, e le valutazioni sinora effettuate non hanno permesso di superare tale limite. Inoltre, le metodiche ad oggi utilizzate non consentono una ottimale valutazione della coroide (tonaca vascolare), che in realtà dovrebbe risentire quanto la retina (se non più) dell’azione di noxae in grado di alterare le caratteristiche morfofunzionali di distretti microcircolatori intra ed extra-oculari.

Del tutto recentemente la diagnostica delle affezioni corioretiniche si è arricchita di nuovi preziosi strumenti in grado di superare i limiti sopracitati: la tomografia ottica a radiazione coerente (OCT) Swept-Source (SS-OCT) e l’angiografia OCT senza iniezione di mezzo di contrasto (OCTA). Rispetto alla OCT tradizionale, la SS-OCT permette di ottenere le misure dei volumi e degli spessori coroidei e la ricostruzione degli strati retinici con altissima precisione ed in pochi centesimi di secondo¹⁴. Ancora, l’OCTA è nuova tecnica di immagine non invasiva e veloce che fornisce una ricostruzione tridimensionale dei vasi perfusi sia della retina che della coroide, utilizzando come mezzo di contrasto il normale movimento del sangue nei capillari¹⁵. La mappa del flusso sanguigno corioretinico viene quindi ricostruita in pochi secondi, analizzata strato per strato, mediante una visualizzazione en face, e permette la valutazione separata del plesso retinico superficiale (localizzato nello strato delle cellule ganglionari e delle fibre nervose), profondo (a livello degli strati nucleare interno e plessiforme esterno) e di quello coroideo (coriocapillare).

IMAGING OCULARE

OCT retinica e coroidea

L'OCT retinica fornisce immagini tomografiche (in sezione trasversale) ad alta risoluzione dell'occhio con dettaglio quasi istologico¹⁷. L'avvento dell'OCT retinica ha trasformato l'oftalmologia clinica. Nel 2010, si stima che siano state eseguite 16 milioni di scansioni OCT solo negli Stati Uniti, più di tutte le altre modalità di imaging oculare messe insieme¹⁸. Questa rapida espansione della metodica ha fornito nuove informazioni sul ruolo della microvascolarizzazione corioretinica nella patogenesi della degenerazione maculare senile, della retinopatia diabetica e del glaucoma, patologie oculari a maggiore prevalenza nella CKD. I principi tecnici alla base dell'OCT sono analoghi a quelli degli ultrasuoni ma misurano i riflessi della luce piuttosto che gli echi sonori. La misura di piccole variazioni (interferenza) nelle onde luminose su brevi distanze è resa possibile mediante l'uso dell'interferometria. Nelle attuali generazioni di OCT, una trasformata di Fourier analizza più segnali di interferenza simultaneamente tramite uno spettrometro (Spectral Domain OCT) o un laser sintonizzabile (OCT swept source), ottenendo un'acquisizione dell'immagine estremamente rapida. L'OCT swept-source può anche fornire una migliore penetrazione nei tessuti rispetto all'OCT spectral domain, consentendo una migliore identificazione delle strutture profonde come la coroide¹⁹.

Imaging OCT Spectral Domain

L'altissima risoluzione dell'OCT consente l'identificazione e la separazione degli strati retinici, fornendo misure di spessore, volume e spessore dello strato di fibre nervose globale o localizzato, consentendo il rilevamento della neurodegenerazione retinica (Figura 3). È importante sottolineare che i dispositivi OCT sono in grado di tracciamento oculare e di registrare l'immagine per un imaging longitudinale accurato. Un altro punto di forza dell'OCT è la possibilità di visualizzare la coroide che era precedentemente inaccessibile, che è quasi interamente composta dai vasi sanguigni della circolazione coroidea (Figura 3). È stato dimostrato che le misurazioni della struttura

coroidea derivate da OCT sono riproducibili, si correlano bene con l'istologia e possono essere misure surrogate per la valutazione della densità microvascolare con eventuale assottigliamento, indicativo di rarefazione²⁰. Inoltre, la natura della sezione trasversale dell'immagine OCT consente l'analisi del rapporto parete/lume del vaso. I dispositivi OCT possono anche acquisire immagini retiniche “en face” per la valutazione del calibro del vaso per completare l'imaging coroideo²¹. In breve, l'OCT consente una valutazione strutturale completa dell'intera circolazione corioretinica e del tessuto che ne riceve la vascolarizzazione in vivo all'interno di un'unica metodica.

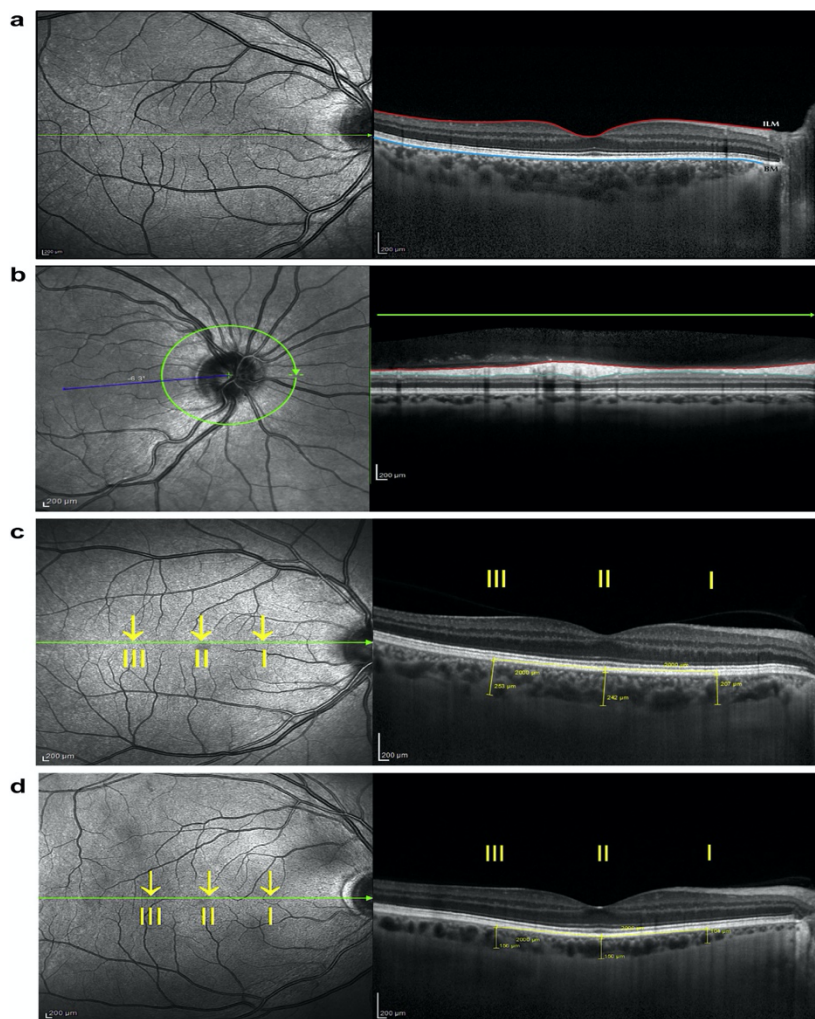


FIGURA 3 : Imaging condotto con Tomografia a coerenza ottica (OCT) en face.

E' stata utilizzata l'OCT per esaminare in maniera prospettica lo spessore corioretinico in pazienti soggetti di pari età e sesso e con ipertensione accertata²². Sono stati esclusi i pazienti con una storia di malattie oculari, diabete o CVD conclamata. Non sono state trovate differenze nelle misurazioni OCT tra questi gruppi. Due studi più ampi hanno prodotto risultati contrastanti. Il Beijing Eye Study ha valutato 3000 soggetti adulti e ha riportato piccoli aumenti dello spessore coroideo con l'aumento della pressione diastolica ma non della pressione sistolica²³. Paradossalmente, la presenza di ipertensione era caratterizzata da un ispessimento coroideo. Un successivo studio cross-sectional Coreano ha rilevato che i pazienti con ipertensione (n.140 casi), mostravano un significativo assottigliamento della retina in quasi tutte le regioni valutate rispetto ai soggetti senza ipertensione (n.687)²⁴. In particolare, il gruppo di pazienti ipertesi era più anziano e con una maggiore prevalenza di fattori di rischio CVD.

Più recentemente, uno studio monocentrico in Italia condotto su 100 pazienti con ipertensione ha riscontrato un assottigliamento della retina e della coroide in pazienti ipertesi con CKD concomitante (definita come eGFR <60 ml / min per 1,73 m² e / o albuminuria moderata) rispetto ai pazienti ipertesi con funzione renale preservata²⁵. Queste differenze persistevano anche dopo aggiustamenti per età, uso di antipertensivi e glicemia. La mancanza di un gruppo di controllo sano abbinato in questo studio limita la generalizzabilità più ampia al rischio di CVD.

L'OCT consente anche la valutazione della sezione trasversale dei vasi retinici. Muraoka et al. hanno riportato un maggiore spessore della parete arteriolare e venosa in 106 pazienti ipertesi rispetto a 132 pazienti senza ipertensione²⁶. Dato che la dimensione del lume è rimasta normale, i risultati di Muraoka et al. suggerito rimodellamento vascolare esterno.

Spessore coroideo, ipertensione e malattia renale.

Stanno emergendo dati a sostegno di un potenziale ruolo dell'OCT-A nelle malattie sistemiche. Uno studio su pazienti asiatici con ipertensione ha rilevato che quelli con uno scarso controllo della PA (valutato mediante monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore) avevano una densità dei vasi del plesso capillare profondo inferiore rispetto a

quelli con un controllo ottimale della PA. Questi gruppi erano ben abbinati in termini di età, sesso, fattori di rischio CVD e funzione renale (eGFR medio 90 ml/min per 1,73m²), ma il gruppo con minor controllo della PA aveva una microalbuminuria più elevata. Nelle analisi dopo aggiustamento, il controllo della PA non ottimale, l'aumento della PA e il peggioramento dell'eGFR erano associati ad una maggiore rarefazione capillare²⁷.

Uno studio italiano ha esteso questi risultati utilizzando OCT-A in 120 pazienti ipertesi con e senza CKD riportando una minore densità dei vasi nei plessi capillari sia superficiali che profondi nei soggetti con CKD. L'inclusione di pazienti con insufficienza renale più grave e proteinuria più elevata in questo studio²⁸ può spiegare la più ampia rarefazione dei vasi retinici osservata rispetto allo studio di Singapore. Tuttavia, è importante notare che sono stati utilizzati diversi dispositivi OCT-A da ciascun centro.

Data l'associazione con i fattori di rischio per la progressione della CKD, dovrebbero presto emergere i dati che collegano l'OCT-A agli esiti renali a lungo termine. Tuttavia, anche l'identificazione dei pazienti a rischio di danno renale acuto (AKI) è importante poiché l'AKI conferisce un aumento del rischio di CKD futura e CVD²⁹. È stato recentemente dimostrato che la densità dei vasi retinici derivata dall'OCT-A è in grado di predire il rischio di AKI indotto da mezzo di contrasto dopo l'angiografia per sindrome coronarica acuta. Inoltre, l'aggiunta di parametri di OCT-A agli attuali strumenti di valutazione del rischio di AKI indotto da contrasto ha migliorato la previsione di AKI del 10%³⁰.

E' stato dimostrato, per la prima volta, che i pazienti con vari gradi di malattia renale cronica (CKD) non diabetica in predialisi mostrano un assottigliamento retinico del 5% e coroideo del 25% rispetto a soggetti sani di pari età e sesso e pazienti con ipertensione (Figura 3). La natura altamente vascolare della coroide suggerisce che l'assottigliamento può quindi rappresentare cambiamenti nella struttura o nella funzione microvascolare. A sostegno di ciò, alcuni studi hanno messo in evidenza che la coroide era più sottile in quelli con un eGFR inferiore e una proteinuria più elevata, entrambi fortemente associati a disfunzioni micro vascolari³¹. Inoltre, quelli con una coroide più sottile avevano livelli più elevati di endotelina-1 circolante e dimetilarginina asimmetrica plasmatica (un inibitore endogeno della sintesi di ossido nitrico), a sostegno

di questa associazione. È importante sottolineare che è stato collegato l'assottigliamento corioretinico con l'istologia renale, dimostrando che la gravità del danno glomerulare rifletteva il grado di assottigliamento della coroide. I dati recenti che utilizzano diverse modalità di OCT hanno confermato i risultati. Lo studio italiano discusso in precedenza ha rilevato che un eGFR inferiore e una microalbuminuria più elevata erano associati a diradamento della coroide utilizzando OCT swept-source in 100 pazienti ipertesi. Inoltre, rispetto all'eGFR, questa associazione era indipendente dall'età e da altri fattori di rischio vascolare²⁵.

Un altro studio recente ha incluso pazienti con CKD più avanzata e ha riscontrato una relazione coerente tra eGFR bassa, maggiore perdita di proteine e una coroide più sottile²⁷. Le differenze nelle misurazioni OCT tra CKD, ipertensione e salute, così come le loro associazioni con la gravità della CKD, forniscono la prova iniziale del potenziale dell'OCT per identificare e stratificare gli individui ad aumentato rischio di CVD. Se queste metriche riflettano il danno microvascolare sistemico meglio degli strumenti standard, bisognerà essere testato in studi futuri. Infine, la coerenza di questi risultati tra diversi dispositivi OCT che utilizzano differenti tecnologie e algoritmi di segmentazione supporta almeno la fedeltà della relazione. Sono attesi studi che esplorano se questa relazione può predire gli esiti della CKD.

Il rischio di CVD è più alto in quelli con malattia renale allo stadio terminale e in dialisi di mantenimento. L'emodialisi è associata a danno miocardico subclinico ricorrente, che è stato collegato a disfunzione microvascolare che probabilmente contribuisce a questo rischio³². Sarebbe importante avere a disposizione un semplice metodo non invasivo per valutare la malattia microvascolare in questo gruppo ad alto rischio. In linea con i dati del presente lavoro, gli studi hanno dimostrato che i pazienti in dialisi hanno un assottigliamento della retina globale rispetto ai controlli sani³³. Inoltre, alcuni piccoli studi clinici su questi pazienti hanno valutato come le metriche OCT possano essere influenzate dalla dialisi in sé. Complessivamente, questi studi suggeriscono che la coroide e la retina in misura minore si assottigliano dopo la dialisi, con le maggiori riduzioni osservate nei pazienti con retinopatia diabetica. Non è chiaro se l'assottigliamento si verifichi a causa di cambiamenti nella pressione arteriosa (perfusion corioretinica alterata), clearance dei solute, o variazione della pressione

intraoculare, e le coorti studiate sono probabilmente troppo piccole e/o eterogenee per valutare queste relazioni nel dettaglio.

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

L'Ipertensione Arteriosa è un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare, ma anche per lo sviluppo e la progressione della malattia renale cronica³⁴. Gli effetti negativi a lungo termine dell'ipertensione sono associati ad indebolimento strutturale e funzionale dei vasi sanguigni: cambiamenti adattivi si verificano sia nelle arterie di piccolo calibro che nel microcircolo, e potrebbero predire il danno iniziale nei confronti degli organi target e le complicanze dell'ipertensione^{35,36}.

La retina è stata tradizionalmente considerata come la finestra migliore di accesso per lo studio della microcircolazione sistemica³⁷, dal momento che permette un'osservazione diretta in vivo del danno microvascolare dell'ipertensione³⁸, predittivo di eventi renali e cardiovascolari³⁹.

In ogni caso la coroide (e non la retina) è la struttura maggiormente vascolarizzata dell'occhio, ma anche il tessuto con la più alta densità di vascolarizzazione dell'intero organismo⁴⁰: provvede all'apporto vascolare della contigua retina e gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo dei cambiamenti vascolari retinici⁴¹. E' quindi intuibile che le alterazioni morfologiche della coroide potrebbero rappresentare un epifenomeno locale di un danno microvascolare sistemico, non meno di quanto rappresentato dalle alterazioni retiniche, e l'evidenza che la coroide possa essere danneggiata direttamente da un aumento della pressione vascolare sembra confermare questa ipotesi⁴².

Negli ultimi anni i miglioramenti ottenuti nel campo della tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno permesso di studiare la struttura e la vascolarizzazione coroidea in modo sempre più dettagliato e riproducibile, superando i limiti dei precedenti metodi di investigazione⁴³. Nello specifico, la valutazione dello spessore coroideo ha gradualmente guadagnato un ruolo sempre più primario nello studio della microcircolazione poichè viene generalmente considerate come un surrogato morfologico e come un'espressione strutturale del sistema di vascolarizzazione coroidea. Sono stati quindi osservati cambiamenti nello spessore della coroide (ChT) in soggetti con diabete, con

coronaropatia e in altre condizioni similari caratterizzate da danno microvascolare sistemico, incluse malattia cronica renale e ipertensione⁴⁵. Comunque sia, alcune evidenze non confermano la relazione tra ChT e pressione arteriosa, e sono stati osservati dati discordanti in diversi studi⁴⁸. E' quindi plausibile che il ChT possa rispecchiare le conseguenze vascolari dell'ipertensione più che l'ipertensione di per sé, spiegando in questo modo l'eterogeneità dei dati in letteratura.

Dal momento che l'occhio e il rene hanno dei pathway strutturali e patogenetici comuni in termini di sviluppo⁵⁰, cambiamenti nella circolazione coroidea potrebbero correlarsi col danno emodinamico intrarenale, che è stato associato a disfunzione endoteliale⁵¹, danno d'organo subclinico⁵³ e outcome cardiovascolari sfavorevoli⁵⁴ e che sembra essere un buon indicatore della disfunzione arteriosa morfofunzionale, in particolare nei soggetti ipertesi sia con che senza normale funzionalità renale⁵⁵.

L'obiettivo di questo studio è valutare la relazione che intercorre tra ChT e emodinamica renale, valutata in maniera non invasiva con ecografia duplex-Doppler, in soggetti con ipertensione essenziale.

MATERIALI E METODI

Popolazione di Studio. La popolazione di questo studio cross-sectional è stata selezionata tra soggetti di etnia Caucasica con ipertensione essenziale che hanno frequentato la nostra Unità di Nefrologia e Ipertensione - Centro di Eccellenza Europeo per l'Ipertensione Arteriosa presso l'Università di Palermo tra il Maggio 2018 e il Maggio 2020.

I criteri di esclusione erano i seguenti:

- Età <20 e >70 anni;
- Patologie oculari e/o storia di chirurgia oftalmica;
- Ipertensione renovascolare, maligna, endocrina o ipertensione associate con sindrome da apnea ostruttiva del sonno;
- Patologie renali ereditarie o meno, sindrome nefritica e proteinuria/ematuria conclamata;

- GFR stimato (eGFR) <15 mL/min/1.73 m² o terapia sostitutiva renale (trapianto o pazienti dializzati);
- Rapido deterioramento della funzione renale, definite come una riduzione dell'eGFR >25% o un aumento dei livelli di creatinina sierica >1.5 volte rispetto al valore basale (Bellomo R, 2004);
- Esiti di ecografia renale di bassa qualità o anomala morfologia renale, come descritto secondo altre metodiche (Geraci G, Zammuto MM, 2015);
- Storia di diabete o glicemia a digiuno >126 mg/dL;
- Storia o segni clinici di insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV), coronaropatia o malattia cerebrovascolare;
- Patologie maggiori non cardiovascolari (cirrosi epatica, malattia cronica ostruttiva, e presenza dopo raccolta anamnestica di neoplasie).

E' stato ottenuto il consenso informato da ogni soggetto. Il protocollo dello studio ha confermato le linee guida etiche secondo quanto emesso dalla dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal consiglio di revisione locale.

Valutazione Clinica e Laboratoristica. In tutti i soggetti è stata condotta una minuziosa anamnesi clinica nonché un attento esame obiettivo. I parametri di peso, altezza e circonferenza della vita sono stati misurati da un infermiere. I soggetti che hanno dichiarato di fumare regolarmente sigarette durante gli anni precedenti sono stati considerate come fumatori. La pressione arteriosa (BP) è stata misurata da un dottore, seguendo le linee guida del 2018 secondo la Società Europea dell'Iperensione/Società Europea di Cardiologia⁵⁹. Il valore pressorio è stato considerato sulla base del valore medio di tre misurazioni consecutive ottenute con un intervallo di 2 minuti dall'apparecchiatura validata di un oscillometro elettronico (WatchBP Office, Microlife AG) dopo 5 minuti di riposo in posizione seduta. L'Iperensione è stata definita dal riscontro di valori di BP \geq 140/90 mm Hg o da un trattamento con farmaci antipertensivi, mentre sono state escluse forme secondarie di ipertensione.

La raccolta di parametri biochimici di routine è stata condotta su tutti i pazienti con tecniche standard utilizzando un autoanalizzatore (Boehringer Mannheim per sistema Hitachi 911). I valori di Lipoproteine a Bassa densità sono stati calcolati tramite la

formula di Friedewald. Il GFR stimato (eGFR) è stato calcolato usando l'equazione del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁶⁰.

Valutazione Ecografica. L'ultrasonografia duplex intrarenale è stata condotta su tutti i pazienti da un singolo operatore ben addestrato, non a conoscenza dei dati clinici dei pazienti, tramite strumento GE Logiq P5-PRO (General Electric Company), con trasduttore a 4 MHz utilizzando una frequenza di 2.5 MHz per l'analisi Doppler. Tutte le misurazioni sono state ottenute in posizione supine, e il segnale Doppler è stato ottenuto dalle arterie interlobari, ponendo il volume campione al livello della giunzione corticomedullare. L'Indice di resistenza renale è stato calcolato tramite la formula $RRI = (\text{Picco di velocità sistolica} - \text{velocità telediastolica}) / \text{picco di velocità sistolica}$. I valori sono stati calcolati come media delle sei misurazioni (tre per ogni rene). L'angolo scelto per il Doppler è stato inferiore a 60°, facendo particolare attenzione a non comprimere il rene e a non indurre nel paziente la manovra di Valsava, dal momento che entrambe le condizioni possono incrementare il RRI.

Valutazione Oftalmologica. È stata condotta una valutazione oculare completa su tutti i pazienti, compresa la miglior acuità visiva corretta con i grafici dello Studio sul Trattamento Precoce della Retinopatia Diabetica (ETDRS), la misurazione della pressione intraoculare, e la valutazione del segmento ottico anteriore e del fundus oculi dilatato. È stata riconosciuta la presenza e il livello di retinopatia ipertensiva tramite la classificazione di Keith, Wagener, e Barker, condotta da un singolo esaminatore, non a conoscenza dei dati clinici e bioumorali dei pazienti⁶¹. Il distretto retino-coroideo è stato valutato morfologicamente tramite un'accurata Swept-Source OCT (SS-OCT) (DRI Triton, Topcon Inc), sempre durante il giorno e sempre durante lo stesso intervallo temporale (10-12 AM).

Tutte le scansioni sono state eseguite da un singolo operatore rispettando un protocollo standardizzato; tutte le scansioni di scarsa qualità sono state eliminate o ripetute. Le scansioni sono state quindi lette e analizzate da due specialisti oftalmologi. È stato esaminato per primo l'occhio destro, e dal momento che non è stata notata nessuna differenza significativa tra i due occhi, è stato successivamente selezionato solo uno dei due occhi per ogni soggetto in maniera casuale utilizzando un generatore random

di numeri. Se la qualità dell'immagine dell'occhio selezionato è stata ritenuta insufficiente, ai fini dell'analisi dello studio è stato scelto l'occhio controlaterale.

Lo spessore retinico (dalla membrana limitante interna alla superficie interna dell'epitelio pigmentato retinico, RPE) e lo spessore della coroide (ChT, dalla superficie esterna dell'RPE all'interfaccia coroido-sclerale CSI) sono stati calcolati automaticamente tramite il software di mappatura SS-OCT. Le misurazioni OCT sono state eseguite seguendo il protocollo ETDRS.

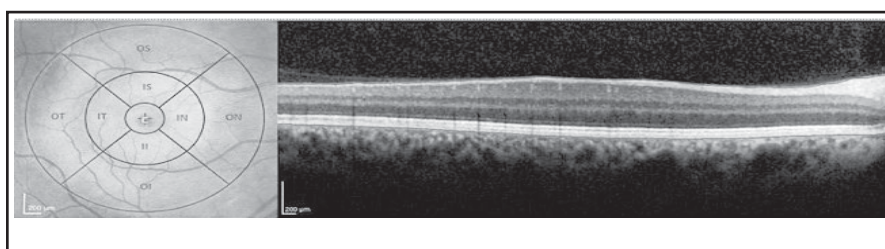


FIGURA 4 : Strutture Coroidee e retiniche in sezione frontale (A) e trasversale (B)

La mappatura ETDRS divide la macula in nove sottocampi: la griglia circolare è centrata sulla fovea e consiste in tre anelli concentrici, rispettivamente di diametro di 1, 3, e 6 mm. L'anello interno e l'anello esterno sono stati ulteriormente divisi in quadranti : temporale, nasale, superiore, e inferiore (Figura 4).

Le misurazioni sono state messe in atto per ciascuna delle nove regioni della griglia ETDRS sia per la retina che per la coroide. Abbiamo calcolato l'anello centrale (ChT-cr) e la media dei valori individuali dei quattro quadranti in modo separato per gli anelli interno ed esterno: avendo così l'anello interno medio (ChT-air) e l'anello esterno medio (ChT-aor). E' stata inoltre calcolata la media delle nove regioni (anello globale, ChT-or) della griglia ERTDS (incluso quindi anello interno, esterno e centrale). Un singolo osservatore ha misurato il ChT perpendicolarmente, dalla posizione più esterna della linea di iperriflessione, corrispondente alla RPE, fino al CSI, come descritto precedentemente. (Figura 4).

Analisi Statistica. L'analisi finale ha coinvolto 90 pazienti ipertesi. L'analisi statistica è stata inizialmente condotta su tutto il campione di studio ed è stata successivamente

realizzata sulla popolazione divisa sulla base dei valori di RRI \geq o $<75\%$ percentile (valori cutoff: 0.663; rispettivamente $n = 22$ and $n = 68$). L'analisi statistica è stata inoltre condotta su soggetti con spessore coroidale (anello centrale, anello interno medio, anello esterno medio, anello globale) al di sopra ed al di sotto del valore medio. La distribuzione normale delle variabili continue è stata valutata utilizzando il test Kolmogorov-Smirnov. Le variabili continue sono state considerate come valore medio \pm deviazione standard. I trigliceridi (espresso come range medio e interquartile a causa della distribuzione non gaussiana) sono stati trasformati in senso logaritmico in maniera tale da soddisfare i presupposti distribuzionali ancor prima di utilizzare i test parametrici. Le variabili categoriche sono state espresse come valori percentuali. E' stato utilizzato lo Student t test per i campionamenti indipendenti al fine di comparare le variabili continue tra i gruppi. Per quanto concerne le variabili categoriche, sono stati effettuati i confronti utilizzando il test χ^2 , con il metodo Monte Carlo per il calcolo esatto delle α -values a doppia coda. Sono state utilizzate le analisi di regressione semplice e gli indici di correlazione di Pearson per valutare i rapporti tra le misurazioni dello spessore coroidale, RRI e le altre variabili.

Le relazioni multivariate tra le misurazioni del ChT con le altre variabili sono state testate tramite modelli di regressione lineare multipla considerando ChT-cr (o in alternative ChT-air, ChT-aor, or ChT-or) come variabile di outcome e includendo come covariabili : età, sesso (0 = femmine; 1 = maschi), eGFR, RRI (0 = $<75\%$ percentile; 1 = $\geq 75\%$ percentile), BMI, LDL colesterolo, pressione arteriosa media, terapia con statine (0 = nessun trattamento; 1 = trattamento). In questa analisi è stata utilizzata una procedura backward stepwise (step by step a ritroso) con $\alpha = 0.15$ come cutoff.

La collinearità è stata valutata tramite calcolo del fattore di inflazione della varianza (VIF): sono state escluse dai modelli le variabili con $VIF \geq 2$. E' stata inoltre scartata l'ipotesi nulla con un $p < 0.05$ a due code. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il pacchetto software IBM SPSS Statistics, la versione 23 for Macintosh (SPSS).

RISULTATI

La Tabella 1 riassume le caratteristiche generali della popolazione di studio (n = 90) e dei due gruppi divisi in base all'indice di resistenza renale (cutoff: 75% percentile).

TABELLA 1 Caratteristiche della popolazione generale dello studio e dei due gruppi divisi in base all'indice di resistenza renale (cutoff: 75% percentile)

	popolazione generale (n = 90)	RRI-I (n = 68)	RRI-II (n = 22)	P-value
Età	49 ± 12	46 ± 11	59 ± 13	<.001
Maschi, n (%)	64 (71.1)	51 (75.0)	13 (59.1)	NS
Fumo di sigaretta, n (%)	38 (42.2)	28 (41.2)	10 (45.6)	NS
BMI (Kg/m ²)	28.1 ± 4.7	27.8 ± 4.5	29.3 ± 4.9	NS
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	13 (14.4)	5 (7.4)	8 (36.4)	.002
Terapia ipolipidemica, n (%)	17 (18.9)	7 (10.3)	10 (45.5)	.001
Terapia antipertensiva, n (%)	70 (77.8)	51 (75.0)	19 (86.4)	NS
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	136 ± 12	137 ± 13	135 ± 9	NS
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)	85 ± 9	86 ± 9	82 ± 9	.035
Pressione di pulsazione (mm Hg)	51 ± 9	50 ± 9	53 ± 9	NS
Pressione arteriosa media (mm Hg)	102 ± 9	103 ± 10	99 ± 8	NS
Battito cardiaco (n battiti)	74 ± 11	74 ± 11	71 ± 11	NS
Parametri Biochimici				
Glicemia (mg/dL)	96.1 ± 14.9	94.5 ± 16.4	101.2 ± 13.2	NS
Uricemia (mg/dL)	6.27 ± 1.63	6.15 ± 1.68	6.66 ± 1.46	NS
Colesterolo sierico totale (mg/dL)	193 ± 29	197 ± 28	181 ± 29	.018
LDL-c (mg/dL)	121 ± 28	126 ± 27	107 ± 27	.006
HDL-c (mg/dL)	48 ± 11	48 ± 10	47 ± 12	NS
Trigliceridemia (mg/dL)	117 (86-150)	107 (78-140)	115 (88-164)	NS
Creatininemia (mg/dL)	1.01 ± 0.25	0.99 ± 0.25	1.08 ± 0.23	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	84.1 ± 22.0	88.5 ± 20.3	70.4 ± 21.8	.001
Sodiemia (mEq/L)	140 ± 3	140 ± 3	141 ± 3	NS
Potassiemia (mEq/L)	4.26 ± 0.40	4.25 ± 0.40	4.30 ± 0.40	NS
Spessore coroidale				
Anello centrale (µm)	267.2 ± 81.2	286.6 ± 74.7	207.1 ± 71.9	<.001
Anello interno medio (µm)	252.5 ± 68.1	268.3 ± 61.0	203.6 ± 66.7	<.001
Anello esterno medio (µm)	234.0 ± 63.3	247.9 ± 56.8	191.0 ± 64.3	<.001
Anello globale (µm)	250.8 ± 67.6	267.3 ± 59.7	199.9 ± 66.6	<.001

Abbreviazioni: BMI, body mass index; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HDL-c, lipoproteine ad alta densità; LDL-c, lipoproteine a bassa densità; RRI, indice di resistività renale.

I soggetti nel gruppo I (RRI \geq 75% percentile) hanno mostrato valori dei ChT significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo II (RRI < 75% percentile) (tutti i $p < 0.001$). Non sono state osservate differenze tra sesso maschile e femminile in termini di valori di RRI o ChT.

I pazienti con eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m² hanno mostrato valori di RRI significativamente maggiori ($p < 0.001$) e valori di ChT-cr, ChT-aor, e ChT-or inferiori (tutti $p < 0.010$) rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale; sono stati osservati valori simili nei pazienti fumatori rispetto a quelli non fumatori (tutti i $p \leq 0.010$) (vedi Tabella 1). Quando abbiamo diviso l'intera popolazione in 2 gruppi basati sui valori medi di ChT, i pazienti con punteggio dei ChT più bassi hanno mostrato dei valori di RRI significativamente più alti rispetto a coloro con ChT al di sotto della media (tutti $p < 0.05$) (vedi Tabella 2).

La percentuale di pazienti della popolazione di studio trattati con farmaci per l'apparato cardiovascolare e nei due gruppi divisi sulla base dell'indice di resistenza renale è riportata in Tabella 2.

TABELLA 2 Valori di RRI e RRI \geq 75% percentile nella popolazione in studio.

	RRI	P-value	RRI \geq 75% percentile (%)	P-value
ChT-cr				
≥ 268.0 (μm)	0.61 ± 0.05	.043	11.1%	.003
< 268.0 (μm)	0.64 ± 0.07		37.8%	
ChT-air				
≥ 249.5 (μm)	0.60 ± 0.06	.012	13.3%	.013
< 249.5 (μm)	0.64 ± 0.07		35.6%	
ChT-aor				
≥ 235.0 (μm)	0.60 ± 0.06	.010	13.3%	.013
< 235.0 (μm)	0.64 ± 0.06		35.6%	
ChT-or				
≥ 252.9 (μm)	0.61 ± 0.05	.021	11.1%	.003
< 252.9 (μm)	0.64 ± 0.07		37.8%	

AIR, anello interno medio; AOR, anello esterno medio; ChT, spessore corioideo; CR, anello centrale; OR, anello generale; RRI, indice di resistenza renale.

TABELLA 3. Correlazioni maggiori tra coroide e parametri ecografici

	<u>ChT-cr</u>	<u>ChT-air</u>	<u>ChT-aor</u>	<u>ChT-or</u>	<u>RRI</u>
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
Età	-.514***	-.550***	-.565***	-.562***	-.394***
BMI	-.118 ^{NS}	-.172 ^{NS}	-.175 ^{NS}	-.149 ^{NS}	.135 ^{NS}
Pressione sistolica	.195 ^{NS}	.186 ^{NS}	.225*	.188 ^{NS}	-.003 ^{NS}
Pressione diastolica	.244*	-.292**	.267*	.244*	-.229*
Pressione di pulsazione	.011 ^{NS}	-.050 ^{NS}	.027 ^{NS}	.002 ^{NS}	.227*
Pressione media	.246*	.273**	.274**	.243*	-.152 ^{NS}
Battito cardiaco	.090 ^{NS}	.103 ^{NS}	.114 ^{NS}	.100 ^{NS}	-.131 ^{NS}
Glicemia	-.185 ^{NS}	-.263*	-.252*	-.242*	-.236*
Uricemia	-.011 ^{NS}	-.051 ^{NS}	-.096 ^{NS}	-.074 ^{NS}	.162 ^{NS}
Colesterolo sierico totale	.166 ^{NS}	.160 ^{NS}	.206 ^{NS}	.187 ^{NS}	-.221*
LDL-c	.26*	.227*	.286**	.269**	-.257*
HDL-c	-.082 ^{NS}	-.038 ^{NS}	-.039 ^{NS}	-.034 ^{NS}	-.020 ^{NS}
Trigliceridemia	-.157 ^{NS}	-.121 ^{NS}	-.164 ^{NS}	-.173 ^{NS}	.094 ^{NS}
Creatininemia	-.122 ^{NS}	-.075 ^{NS}	-.124 ^{NS}	-.181 ^{NS}	.167 ^{NS}
eGFR	.361***	.331***	.366***	.408***	-.345***

Nota: ^{NS}*P* > 0.05. **P* ≤ 0.05. ***P* ≤ 0.01. ****P* ≤ .001. BMI, body mass index; ChT-air, spessore coroideo-anello interno medio; ChT-aor, spessore coroideo-anello esterno medio; ChT-cr, spessore coroideo-anello centrale; ChT-or, spessore coroideo-anello globale; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HDL-c, lipoproteine ad alta densità; LDL-c, lipoproteine a bassa densità; RRI, indice di resistenza renale.

Le correlazioni univariate di RRI e dei ChTs con le altre variabili nell'intera popolazione di studio sono riportate in Tabella 3.

La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata associate coi valori sia di RRI che di ChT nell'intera popolazione di studio (tutti i *p* < 0.001), senza differenze significative quando abbiamo analizzato separatamente queste relazioni tra il sesso maschile e quello femminile; in maniera del tutto analoga non sono state riscontrate differenze quando abbiamo messo a raffronto queste relazioni nei gruppi divisi in base all'abitudine tabagica.

L'associazione tra le suddette variabili è stata mantenuta anche dopo correzione per eGFR (*r* = .244; *P* = .021).

Quando abbiamo eseguito l'analisi multivariate considerando il ChT-cr come una variabile outcome, l'RRI $\geq 75\%$ è stato associato con un aumentato spessore coroidale indipendentemente da altre covariabili incluse nel modello (descritto nella sezione statistica), e risultati simili sono stati osservati quando abbiamo ulteriormente considerato ChT-or come variabile di outcome (vedi Tabella 4), ma non quando sono state considerate ChT-air o ChT-aor ($p = 0.050$ e $p = 0.109$).

TABELLA 4 Correlazioni indipendenti multivariate di ChT-cr [A] e di ChT-or [B] nella popolazione totale di studio

Variabile di Outcome	Regressione	
	Coefficienti	
[A] ChT-cr	β	p

Modello ($R^2 = 0.314$)

Età	-0.408	<0.001
RRI $\geq 75\%$ percentile	-0.247	0.014

Variabile di Outcome	Regressione	
	Standardizzati	
[B] ChT-or	β	p

Modello ($R^2 = 0.359$)

Età	-0.462	<0.001
RRI $\geq 75\%$ percentile	-0.231	0.017

Nota: Le altre variabili incluse nei modelli sono descritte nel testo (sezione statistica)
 Abbreviazioni: ChT-cr, Spessore coroidale-anello centrale; ChT-or, Spessore coroidale-anello globale; RRI, Indice di Resistenza Renale.

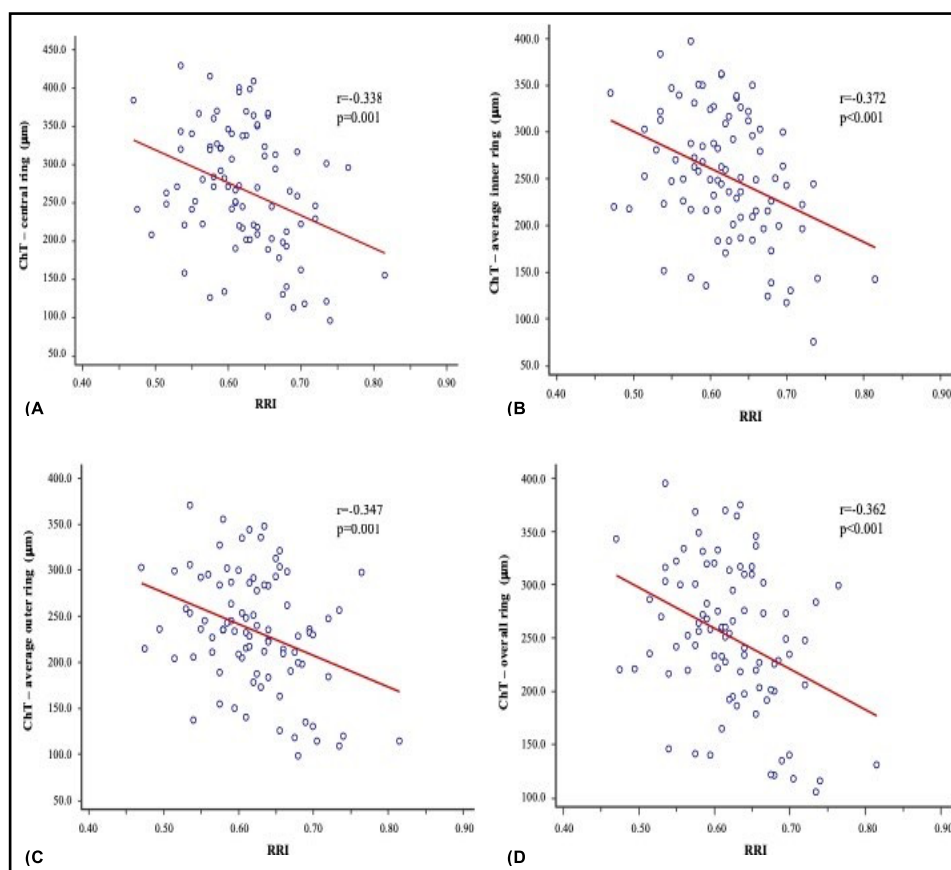


FIGURA 5 : Correlazione univariata tra l'indice di resistenza renale (RRI) e spessore corioido (ChT) anello centrale (A), anello medio interno (B), anello medio esterno (C), e anello globale (D) nell'intera popolazione di studio

DISCUSSIONE

La coroide è una struttura puramente vascolare, e cambiamenti del ChT rappresentano un indicatore utile per misurare una alterazione della circolazione sanguigna, tale da rappresentare e riflettere un danno microvascolare che potrebbe essere l'espressione locale di un danno vascolare più generalizzato.

L'ipertensione potrebbe giocare un ruolo fondamentale nel determinare una modificazione strutturale dello strato corioido, e potrebbe essere considerata come un

potenziale determinante dello spessore coroideo, causando la cosiddetta “coroidopatia ipertensiva”, come definita da Hayreh et al⁶³.

In una popolazione di 160 soggetti (80 ipertesi and 80 controlli sani), Akay et al hanno dimostrato come lo spessore coroideo diminuisca in pazienti con ipertensione sistemica arteriosa, e sono stati riportati risultati sovrapponibili anche da Masís et al. in un campione simile, sebbene questi risultati potrebbero riflettere soltanto una differenza di età tra i gruppi⁶⁴. In ogni caso, diverse evidenze non sembrano aver confermato un ruolo diretto di causalità della pressione sanguigna sui cambiamenti strutturali della ChT, e sono stati osservati dati discordanti in differenti studi.

Gök et al. non hanno osservato differenze significative nel ChT subfoveale in uno studio condotto su 116 pazienti con ipertensione arteriosa confrontati con 116 controlli sani e Ahn et al. hanno di contro dimostrato un aumento significativo nel ChT subfoveale in soggetti con ipertensione severa e con retinopatia ipertensiva, dovuta probabilmente a cambiamenti nella permeabilità coroidea con conseguente accumulo di fluidi interstiziali nello strato coroideo stesso⁴². In linea con quanto menzionato in precedenza, nel nostro studio non abbiamo osservato alcuna relazione indipendente tra ChT e pressione arteriosa quando abbiamo effettuato le analisi multivariate: è quindi plausibile che lo ChT possa rispecchiare precocemente le conseguenze vascolari dell’ipertensione piuttosto che l’ipertensione stessa, e questo spiegherebbe alcune incongruenze e l’eterogeneità dei dati in letteratura.

Diversi studi hanno mostrato che l’alterata emodinamica intrarenale è espressione di un danno vascolare sistemico nei pazienti ipertesi, e negli ultimi anni molti autori hanno sottolineato come l’RRI valutata tramite duplex-Doppler fosse associate con i cambiamenti morfofunzionali indotti dall’ipertensione, piuttosto che dalla pressione arteriosa di per sé, in maniera simile ai nostri dati osservati in questo studio⁵³.

Dal momento che l’occhio e il rene condividono gran parte della struttura vascolare e dei pathways patogenici¹¹, e in accordo con le congetture menzionate precedentemente, noi ipotizziamo che i ChT potrebbero essere associate coi cambiamenti emodinamici nei soggetti ipertesi. Nell’intera popolazione di studio, tutte le misure dei ChT sono state correlate in maniera significativa con l’RRI (vedi Figura 5), e queste

relazioni persistono anche dopo analisi multivariate che comprendono età, eGFR e altre variabili utilizzate come fattori confondenti (Tabella 4)

Non sono attualmente presenti studi in letteratura che analizzano in maniera specifica la relazione tra l'ispessimento coroideo e l'aumentata resistenza intrarenale nella popolazione di soggetti ipertesi; in ogni caso, questa correlazione potrebbe avere diverse possibili spiegazioni, e potrebbero essere ipotizzati differenti meccanismi fisiopatologici.

E' stato provato che lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale, entrambi tipicamente presenti nelle fasi precoci dell'ipertensione, giocano un ruolo fondamentale nel determinare cambiamenti strutturali dello strato coroideo, come precedentemente dimostrato per quanto riguarda l'indice di resistenza renale da Raff et al. in una campione di 150 pazienti (50 con ipertensione, 50 con malattia cronica renale e 50 controlli sani); Balmforth et al hanno osservato che un ispessimento coroideo è associato con un aumento dei livelli circolanti di proteina C-reattiva, IL-6, dimetilarginina asimmetrica ed endotelina-1⁶⁵: a causa della disfunzione endoteliale, potenti vasocostrittori potrebbero facilmente passare dai coriocapillari fenestrati all'interstizio, inducendo una severa vasocostrizione e producendo ischemia tissutale.

L'ispessimento coroideo potrebbe essere quindi causato da un increment nel tono simpatico della vascolarizzazione della corioide. In condizioni normali i vasi coroidei sono principalmente sotto il controllo neurogenico, e l'innervazione simpatica rappresenta un meccanismo protettivo contro l'iperperfusionione in condizioni di aumento acuto della pressione arteriosa sistemica⁶⁶; questo permette di spiegare la mancanza di correlazione che si osserva tra ChT e i valori pressori in diversi studi. Diversi autori hanno dimostrato largamente l'iperattività del sistema nervosa simpatico nell'ipertensione arteriosa⁶⁷, e precedenti evidenze hanno inoltre mostrato che l'aumento dello stimolo simpatico può avere un impatto sull'emodinamica renale, con l'aumento di RRI indotto dall'attivazione del simpatico⁶⁸ e la riduzione del RRI dopo denervazione renale⁶⁹.

In linea con questa ipotesi, è allo stesso modo plausibile che l'aumentata attivazione cronica delle efferenze simpatiche (correlate all'ipertensione piuttosto che alla

pressione arteriosa) possa agire sulle component muscolari lisce dei vasi della coroide, influenzando così il grado di contrazione vascolare ed in genere lo spessore coroideo.

La rigidità arteriosa (arterial stiffness), un importante marker di danno d'organo sistemico e di rischio cardiovascolare in soggetti ipertesi, potrebbe inoltre rappresentare la congiunzione tra il danno vascolare coroideo e l'alterata emodinamica renale in questi pazienti. I cambiamenti nelle proprietà elastiche dei vasi possono essere già visibili nella disfunzione renale precoce⁷⁰, e il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato che la velocità dell'onda di propagazione aortica, il gold standard per la misurazione della rigidità arteriosa, è stato associato in maniera significativa e positive all'indice di resistenza renale in 296 soggetti ipertesi sia con che senza ridotta funzionalità renale⁷¹; curiosamente questa relazione rimane significativa anche dopo gli aggiustamenti con pressione sanguigna, eGFR, età, e altre covariate, rimanendo indipendenti dai valori pressori in senso stretto. Allo stesso modo per quanto riguarda la vascolarizzazione intrarenale è plausibile che l'aumentata rigidità arteriosa possa predisporre la circolazione coroidea ad una pressione emodinamica maggiore, che porta ad un danno della vascolarizzazione della coroide e ad una riduzione del ChT. Inoltre il RRI è già di per sé espressione del flusso pulsatile e riflette il danno vascolare sistemico extrarenale, che potrebbe essere l'effettivo mediatore dei cambiamenti morfofunzionali della coroide.

Tutti questi meccanismi fisiopatologici potrebbero non essere mutualmente esclusivi, ed altri fattori potrebbero essere coinvolti nel complesso rapporto che intercorre tra coroide e vascolarizzazione renale, quali il fumo di sigaretta, l'ipercolesterolemia ed altri fattori coinvolti nella senescenza vascolare precoce; ad ogni modo si rendono necessari ulteriori studi per confermare un loro effettivo ruolo in merito.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Huang Y, Su L, Cai X, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2014;167(2):160-168.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.023.
- 2) Rosei EA, Muiesan ML. Early target organ damage and its reversibility: the heart. *Clin Exp Hypertens.* 26(7-8):673-687. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15702622>. Accessed June 19, 2016.
- 3) Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens.* 2014;32(1):149-153. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b29c.
- 4) Geraci G, Mule G, Mogavero M, et al. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):160-166. doi:10.1016/j.numecd.2014.10.008.
- 5) Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21(4):291-296. doi:10.1038/sj.jhh.1002145.
- 6) Toledo C, Thomas G, Schold JD, et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015;66(2):382-388. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536.
- 7) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension.* 2012;60(3):770-777
- 8) Wilkinson-Berka JL, Agrotis A, Deliyanti D. The retinal renin-angiotensin system: roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides* 2012; 36: 142–150.
- 9) Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V et al. Eye and kidney: from clinical findings to genetic explanations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 516–529.
- 10) Zipfel PF, Heinen S, Jozsi M et al. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol* 2006; 43: 97–106.

- 11) Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int.* 2014;85(6):1290–1302.
- 12) Gunn RM. Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases and (2) of increased arterial tension. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1892;12:124-5.
- 13) Wong TY, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2469–2476. 10.
- 14) Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Doppler optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:26–43.
- 15) Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D: Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012; 20: 4710–4725.
- 16) Copete, S., Flores-Moreno, I., Montero, J. A., Duker, J. S., & Ruiz-Moreno, J. M. (2013). Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *British Journal of Ophthalmology*, *bjophthalmol-2013*.
- 17) Keane PA, Sadda Sr. Retinal imaging in the twenty-first century: state of the art and future directions. *Ophthalmology.* 2014;121:2489–2500.
- 18) Swanson E, Huang D. Ophthalmic OCT reaches \$1 billion per year: but reimbursement clampdown clouds future innovation.
- 19) Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, et al. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 2014;98:334-338.
- 20) Li XQ, Heegaard S, Kiilgaard JF, et al. Enhanced-depth imaging optical coherence tomography of the human choroid in vivo compared with histology after enucleation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:371-376.

- 21) Cameron JR, Ballerini L, Langan C, et al. Modulation of retinal image vasculature analysis to extend utility and provide secondary value from optical coherence tomography imaging. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2016;3:020501.
- 22) Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016;1:e89173.
- 23) Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:175–180.
- 24) Kong M, Kwun Y, Sung J, et al. Association between systemic hypertension and macular thickness measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2144–2150.
- 25) Mulè G, Vadalà M, La Blasca T, et al. Association between early-stage chronic kidney disease and reduced choroidal thickness in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2019;42:990–1000.
- 26) Muraoka Y, Tsujikawa A, Kumagai K, et al. Age- and hypertension- dependent changes in retinal vessel diameter and wall thickness: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:706-714.
- 27) Chua J, Chin CWL, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *J Hypertens*. 2019;37:572–580.
- 28) Vadala M, Castellucci M, Guarrasi G, et al. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1687–1698.
- 29) Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:377-387.
- 30) Alan G. Guenancia C, Arnould L, et al. Retinal Vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2019;9:8060.

- 31) Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM, et al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2004;66:S42–S44.
- 32) Burton JO, JEfferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1925-1931.
- 33) Pahor D, Gracner B, Gracner T, Hojs R. Optical coherence tomography findings in hemodialysis patients. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008;225:713-717.
- 34) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England).* 2002;360(9349):1903-1913.
- 35) Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens.* 2005;23(2):247-250.
- 36) Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, Agabiti-Rosei E. Hemodynamic consequences of changes in microvascular structure. *Am J Hypertens.* 2017;30(10):939-946.
- 37) Mulè G, Vadalà M, Geraci G, Cottone S. Retinal vascular imaging in cardiovascular medicine: new tools for an old examination. *Atherosclerosis.* 2018;268:188-190.
- 38) Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(2):152-157.
- 39) Gallo A, Mattina A, Rosenbaum D, Koch E, Paques M, Girerd X. Retinal arteriolar remodeling evaluated with adaptive optics camera: relationship with blood pressure levels. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2016;65(3):203-207.

- 40) Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Relationship between choroidal thickness and choroidal circulation in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1129-1132.e1.
- 41) Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(5):566-581.
- 42) Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):7775-7785.
- 43) Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:130-155.
- 44) Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168.
- 45) Mulè G, Guarneri M, Pugliares C, Geraci G, Cottone S. The prognostic role of the cardio-ankle vascular index. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):25-28.
- 46) Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, Reynolds H, Smith RT. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease. Paul F, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0175691.
- 47) Chang IB, Lee JH, Kim JS. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Retina*. 2017;37(5):896-905.
- 48) Gök M, Karabas VL, Emre E, Aksar AT, Aslan MS, Ural D. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(3):239-243.
- 49) Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300-2307.

- 50) Wong CW, Wong TY, Cheng C-Y, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int.* 2014;85(6):1290-1302.
- 51) Raff U, Schwarz TK, Schmidt BMW, Schneider MP, Schmieder RE. Renal resistive index—a valid tool to assess renal endothelial function in humans? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1869-1874.
- 52) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1292-1298.
- 53) Geraci G, Mulè G, Mogavero M, et al. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):160-166.
- 54) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension.* 2012;60(3):770-777.
- 55) Geraci G, Mulè G, Paladino G, et al. Relationship between kidney findings and systemic vascular damage in elderly hypertensive patients without overt cardiovascular disease. *J Clin Hypertens.* 2017;19(12):1339-1347.
- 56) Geraci G, Mulè G, Costanza G, Mogavero M, Geraci C, Cottone S. Relationship between carotid atherosclerosis and pulse pressure with renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2016;29(4):519-527.
- 57) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-R212.
- 58) Geraci G, Zammuto MM, Mattina A, et al. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients, *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(10):1438-1446

- 59) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
- 60) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
- 61) Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-345.
- 62) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
- 63) Biggaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, et al. Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. Chan-Ling T, ed. *Ophthalmology*. 2015;9(2):1383-1400.
- 64) Masís M, Hernandez EW. Choroidal thickness in patients with systemic hypertension. *ARVO Meet Abstr*. 2011;52:5296.
- 65) Balmforth C, van Bragt JJMH, Ruijs T, et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89173.
- 66) Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*. 1990;4(2):319-325.
- 67) Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457-466.
- 68) Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, Mohseni R, Sernerri GG. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens*. 1996;9(5):461-466.
- 69) Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419-424.

- 70) Zanolì L, Empana J-P, Perier M-C, et al. Increased carotid stiffness and remodeling at early stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2019;37(6):1176-1182
- 71) Geraci G, Mulè G, Geraci C, et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):415-422