

Hypertensive retinopathy: a literature review

Enrika Mačiulaitytė¹, Raminta Oleškevičiūtė¹, Daiva Emilija Rekiene²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Lithuanian University of Health Sciences, Department of Internal Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Introduction: Hypertensive retinopathy is a disease that is described as a disorder of the retinal blood vessels, caused by poorly controlled primary or secondary arterial hypertension. People who are diagnosed with this condition tend to have prolonged hypertension, have relatives with the same diagnosis and are smokers. A third of the population in Lithuania has hypertension, so it is important to be aware of the complications.

Aim: to review diagnostics, treatment, and prognosis of hypertensive retinopathy.

Methodology: the literature used for this review was selected using “Google Scholar” and “Pubmed” databases. Following dates from 2012 to 2022, using keywords “hypertensive retinopathy”, “hypertension”, and “eye diseases”. More than 20 publications on hypertensive retinopathy were analysed.

Results. Fundoscopic exam along with previously diagnosed arterial hypertension remains the most important method for diagnosing hypertensive retinopathy. Clinical findings are not significant for diagnosis, whereas optical coherence tomography has the potential to detect and diagnose the disease. The aim of treating hypertensive retinopathy is to lower blood pressure to achieve blood pressure values below 120 – 130/80. Angiotensin – converting enzyme (ACE) inhibitors are the first – line medications for treating this disease.

Conclusions. Hypertensive retinopathy is usually diagnosed during fundoscopic examination when the patient has already been diagnosed with hypertension. Mitchell–Wong classification is used to evaluate the severity of the disease. The main method of management of hypertensive retinopathy is achieving targeted blood pressure with medications. In most cases the prognosis of hypertensive retinopathy is good if blood pressure is well controlled.

Keywords: hypertensive retinopathy, hypertension, eye diseases.

Hipertenzinė retinopatija – literatūros apžvalga

Enrika Mačiulaitytė¹, Raminta Oleškevičiūtė¹, Daiva Emilija Rekiene²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Vidaus ligų klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Hipertenzinė retinopatija – tai sutrikimas, kuriam būdingas tinklainės kraujagyslių pažeidimas esant pirminei ar antrinei arterinei hipertenzijai ir blogai jos kontrolei. Ši būklė dažniau diagnozuojama asmenims, kurių hipertenzinės ligos trukmė yra ilga, yra teigiama šeiminė anamnezė, pacientas rūko. Lietuvoje hipertenzinė liga yra nustatyta beveik trečdaliui gyventojų, todėl ypač svarbu kreipti dėmesį į jos komplikacijas.

Tyrimo tikslas: apžvelgti hipertenzinės retinopatijos diagnostikos, gydymo galimybes bei ligos prognozę.

Tyrimo objektas ir metodai. Literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Google Scholar“, „PubMed“ duomenų bazes. Apžvelgti straipsniai publikuoti nuo 2012 iki 2022 metų. Publikacijos rinktos naudojant pasirinktus raktažodžius: „hipertenzinė retinopatija“, „arterinė hipertenzija“, „akių ligos“. Iš viso buvo išnagrinėta daugiau nei 20 straipsnių.

Rezultatai. Hipertenzinės retinopatijos diagnostikai išlieka svarbus fundoskopinis ištyrimas ir anksčiau diagnozuota arterinė hipertenzija. Šiai būklei diagnozuoti klinika išlieka nereikšminga, o optinė koherentinė tomografija užima vis svarbesnį vaidmenį. Hipertenzinės retinopatijos pagrindinis gydymo tikslas yra kraujospūdžio mažinimas normos ribose. Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai yra pagrindiniai skiriami medikamentai esant šiai būklei.

Išvados. Hipertenzinė retinopatija diagnozuojama remiantis fundoskopinio tyrimo rezultatais ir kartu esant nustatytai arterinei hipertenzijai. Ligos sunkumui vertinti klinikinėje praktikoje yra naudojama Mitchell – Wong klasifikacija. Pagrindinis hipertenzinės retinopatijos gydymo metodas yra arterinio kraujo spaudimo (AKS) korekcija taikant medikamentinį kraujospūdžio mažinimo gydymą. Paprastai esant gerai kraujospūdžio kontrolei hipertenzinės retinopatijos išėitys yra geros.

Raktažodžiai: hipertenzinė retinopatija, arterinė hipertenzija, akių ligos.

1. Įvadas

Arterinė hipertenzija yra pagrindinė mirties priežastis visame pasaulyje ir viena iš svarbiausių visuomenės sveikatos problemų [1]. Blogai kontroliuojama arterinė hipertenzija gali paveikti įvairias organų sistemas, tokias kaip širdies ir kraujagyslių, inkstų, smegenų kraujagyslių ir tinklainės kraujagysles. Šių sistemų pažeidimas yra žinomas kaip organų taikinių pažeidimas [2]. Hipertenzija gali pažeisti akis, sukeldama trijų tipų akių pažeidimus: choroidopatiją, retinopatiją ir optinę neuropatiją. Hipertenzinė retinopatija – būklė, kuriai būdingas platus pakitusių tinklainės kraujagyslių spektras žmonėms, turintiems padidėjusį kraujo spaudimą. [3]. Ši ligos būklė gali apimti du procesus ūminį ir lėtinį. Ūminės sisteminės hipertenzijos poveikis sukelia kraujagyslių vazospazmą, o lėtinis – arteriolių sklerozę [4]. Hipertenzinė retinopatija taip pat yra ir kitose kūno vietose esančių kraujagyslių ligų žymuo [5]. Skaidri akies terpė leidžia tiesiogiai stebėti patologiją ir tai yra vienintelė kraujotakos sistemos dalis, kurią galima apžiūrėti tiesiogiai ir neinvaziniais tyrimo metodais – in vivo [6]. Erden ir kitų atliktas tyrimas parodė, kad retinopatijos dažnio padidėjimas yra susijęs su hipertenzijos laipsniu, ligos trukme, gydymo efektyvumu ir pasiekta tiksline arterinio kraujospūdžio kontrole [7]. Tačiau arterinės hipertenzijos ir jos komplikacijų gydymas ir stebėseną tebėra pagrindiniai sveikatos priežiūros iššūkiai [8]. Dėl šios priežasties apžvelgsime naujausią informaciją susijusią su hipertenzinės retinopatijos diagnostika ir gydymu.

2. Tyrimo objektas ir metodai

Literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Google Scholar“, „PubMed“ duomenų bazes. Apžvelgti straipsniai publikuoti nuo 2012 iki 2022

metų. Publikacijos rinktose naudojant pasirinktus raktažodžius: „hipertenzinė retinopatija“, „arterinė hipertenzija“, „akių ligos“. Iš viso buvo išnagrinėta daugiau nei 20 straipsnių.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1 Klinika

Hipertenzine retinopatija sergantys asmenys dažniausiai neišsako jokių nusiskundimų, mažą dalis pacientų, apie 5 – 10 proc., skundžiasi regėjimo aštrumo susilpnėjimu. [4] Todėl diagnozei nustatyti yra reikšmingesni akių dugno tyrimo rezultatai negu tai, kokius nusiskundimus išsako pats pacientas.

3.2 Diagnostika

Hipertenzinė retinopatija diagnozuojama remiantis jos klinicine išraiška atliekant išplėstinį fundoskopinį tyrimą ir kartu esant diagnozuotai sisteminėi arterinei hipertenzijai (AH) [9]. AH galima diagnozuoti, kai po pakartotinio tyrimo sistolinis arterinis kraujo spaudimas išlieka ≥ 140 mm Hg ir (arba) diastolinis kraujospūdis yra ≥ 90 mm Hg. [10] Tačiau ligos požymiai aptinkami tik 2 – 14 proc. 40 metų ir vyresniems žmonėms, nesergantiems diabetu. Fundoskopinio tyrimo metu galima stebėti tinklainės mikrokraujagyslinius pokyčius, pagal kuriuos hipertenzinę retinopatiją galima suklasifikuoti [11]. Vienas iš klasifikacijos metodų yra *Keith, Wagener ir Barker* klasifikacija (1 lentelė), tačiau šia klasifikacija ankstyvosios hipertenzinės retinopatijos stadijos nėra tiksliai apibrėžtos. Tuo tikslu buvo sukurta kiek paprastesnė *Mitchell–Wong* klasifikacija, kur tinklainės kraujagyslių pokyčiai yra skirstomi į lengvus, vidutinio sunkumo ir piktybinius [12], [6].

Tinklainės ir jos kraujagyslių pokyčiai gali rodyti ankstesnius, ūminius ir lėtinius hipertenzinius

pokyčius. Ūmus kraujospūdžio padidėjimas gali sukelti židininį arteriolių susiaurėjimą, mikroaneurizmas, tinklainės hemoragijas ir taškines dėmes. Lėtinės hipertenzinės retinopatijos ypatybės yra labiau išreikštos ir turi nuolatinių arterioveninių pakitimų [13].

Iš tiesų, yra nesutariama dėl tiksliausio tyrimo metodo norint vizualizuoti hipertenzinės retinopatijos pažeidimus. Pastaruoju metu padaryta didelė pažanga akies vidaus vizualizavimo srityje – gali būti vizualizuotos ne tik didelės, bet ir iki kapiliarų lygio tinklainės kraujagyslės. Mokslininkai pritaikę adaptyvios optikos tinklainės vaizdavimą ir optinę koherentinę tomografiją gavo geresnių duomenų apie tinklainės kraujagyslių pokyčius [14].

Optinės koherentinės tomografijos angiografija suteikia greitą, neinvazinį tinklainės

mikrocirkuliacijos įvertinimą. Šio tyrimo metu yra vertinami tokie parametrai, kaip tinklainės kraujagyslių tankis, foveolinės avaskulinės zonos, radialinis peripapiliarinis kraujagyslių tinklas. [15] Visa tai leidžia aptikti net minimalius tinklainės kapiliarų architektūros pakitimus, kurie gali būti ankstyvi išemijos ir hipoksijos žymenys. Įdomu tai, kad tinklainės ir gyslainės kraujagyslių tankio sumažėjimo stebėjimas optinės koherentinės tomografijos angiografijos tyrimo metu gali būti ankstyvas ir neinvazinis širdies ir kraujagyslių prognostinis žymuo, kuris yra susijęs su vainikinių arterijų ir jos šakų stenozė [16].

Dar vienas svarbus diagnostikos metodas tinklainės kraujagyslių vizualizavimui yra adaptyvi optika. Naudojant šį tyrimo metodą galima tiesiogiai išmatuoti tinklainės kraujagyslių sienelę ir spindžio skersmenį. [17]

KWB* klasifikacija		Mitchell – Wong klasifikacija	
Balai	Požymiai	Sunkumas	Požymiai
0	Nėra	Nėra	Nėra aptinkamų požymių
1	Generalizuotas nedidelis tinklainės arteriolių susiaurėjimas	Lengva	Generalizuotas arteriolių susiaurėjimas, židininis arteriolių susiaurėjimas, venulės kompresija, arteriolių sienelės įgavusios specifinį blizgesį („vario“ vielos simptomas) ar šių požymių derinys
2	Neabejotinas židinio susiaurėjimas ir venulės kompresija		
3	2 laipsnio retinopatijos požymiai ir tinklainės hemoragija, eksudacija, taškinės (vatos formos) dėmės	Vidutinio sunkumo	Tinklainės hemoragija (dėmės, taško ar liepsnos formos), mikroaneurizma, taškinės (vatos formos dėmės), kieti eksudatai ar šių požymių derinys
4	Sunki 3 laipsnio retinopatija ir papiledeema	Piktybinė	Vidutinio sunkumo retinopatijos požymiai ir optinio disko papiledeema.

1 lentelė. Keith–Wagener–Barker ir Mitchell–Wong hipertenzinės retinopatijos klasifikacija.

*Keith–Wagener–Barker.

3.3 Gydyimas

Hipertenzinės retinopatijos gydymas yra skirtas pirmiausia kraujospūdžio mažinimui normos ribose, kuri pasiekama taikant geriamuosius medikamentus. [18] Arterinės hipertenzijos gydymą galima pradėti nuo vieno vaisto ar dviejų, trijų vaistų derinių arba fiksuotų dozių tablečių [19]. Remiantis ESC (*European Society of Cardiology*) 2021 metų gairėmis pasiekti tikslinį AKS yra sudėtinga ir pasiekama retai. Pagrindinės gairėse rekomenduojamos vaistų kombinacijos yra AKF inhibitoriai ar angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) su kilpiniais diuretikais, AKF inhibitoriai ar ARB su kalcio kanalų blokatoriais ir diuretikais, atsparios hipertenzijos gydymui yra kartu skiriamas spironolaktonas/ kitas diuretikas ar pridamas alfa ar beta blokatorius. Svarbu išskirti, kad beta blokatorius kraujospūdžio mažinimui yra skiriamas tik esant specialiai indikacijai, kaip kartu esantis širdies nepakankamumas, angina, miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, moteris, planuojanti nėštumą ar esanti nėščia [20].

Svarbu išskirti ir AH gydymo tikslus. Pagal 2021 metų ESC gaires rekomenduojama, kad tikslinis AKS būtų pasiektas per tris mėnesius. Pirminis terapinis kraujospūdžio mažinimo tikslas yra mažiau 140 mmHg sistolinio ir mažiau 80 mmHg diastolinio kraujo spaudimo. Jeigu pacientas gydymą gerai toleruoja, kraujospūdžio vertės pacientams turėtų būti sumažintos iki 120 – 130/80 mmHg ar net žemesnės, jei neatsiranda jokių komplikacijų [1],[20].

Hipertenzinės retinopatijos atveju AKF inhibitoriai ne tik mažina arterinį kraujo spaudimą, bet ir pagerina tinklainės arteriolių struktūrą ir padidina arteriolių tankį. [21] Taikant ankstyvą kraujospūdžio kontrolę, priešingai negu sunkesnės retinopatijos atveju, ankstyvas ligos pasireiškimas gali būti grįžtamas ar sąlygoti retinopatijos požymių regresiją [22]. Veiksmingam

hipertenzinės retinopatijos gydymui taip pat yra skiriami ARB ir kalcio kanalų blokatoriai, pastarieji lyginant su beta adrenoblokatoriais pasižymi stipresniu poveikiu tinklainės kraujagyslių remodeliacijai.

Visada svarbu dirbti kartu su paciento pirminės sveikatos priežiūros gydytoju, kad būtų užtikrintas paciento savalaikis įvertinimas ir pradėtas gydymas, siekiant sumažinti akių ir sisteminę žalą [9].

Gydymo intensyvumas priklauso nuo ligos sunkumo: lengvos hipertenzinės retinopatijos metu gydymas susideda iš adekvačios kraujospūdžio kontrolės ir reguliarios patikros [2]. Vidutinio sunkumo – būtina įprastinė priežiūra, įskaitant kraujospūdžio kontrolę ir stebėjimą. Svarbu vertinti ir detalesnę kraujagyslių pažeidimo riziką (pvz.: atlikti cholesterolio kiekio vertinimą kraujyje), jei yra indikacija paskirti papildomą gydymą [22]. Sunkios ligos metu reikalingas skubus gydymas ir intensyvi kitų organų sistemų, tokių kaip inkstų, kardiovaskulinės, ir smegenų stebėseną [2].

Hipertenzinės retinopatijos atveju kai yra regėjimui pavojinga tinklainės patologija gydymas turi būti tikslingas. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis apie ūminės hipertenzinės retinopatijos gydymą antivaskulinių endotelio augimo faktorių (anti-VEGF) preparatų injekcijomis į stiklakūnį. Šie preparatai sumažina tinklainės hemoragijas ir geltonosios dėmės edemą, tačiau jų naudojimas dar nėra plačiai paplitęs, įrodytas ar priimtinas. [13]

Įdomu tai, kad neseniai atliktame tyrime, kuriame buvo išanalizuoti aštuoni klinikiniai atvejai teigiama, kad dieta, kurioje gausu L-metilfolato ir vitamino D, gali būti naudinga ir saugi pacientams, sergantiems hipertenzine retinopatija [23]. Tačiau šis tyrimas turi būti patvirtintas didesnėje pacientų grupėje.

Šiuo metu trūksta atliktų tyrimų, daugiau dėmesio skiriančių tinklainės pažeidimams, atsirandančioms arterinės hipertenzijos metu, gydymui. Dauguma informacijos apie naujas gydymo kryptis yra gaunama iš klinikinių atvejų ir mažų imčių tyrimų [18]. Tačiau svarbu paminėti, kad kraujospūdžio kontrolė yra svarbiausias hipertenzinės retinopatijos gydymo metodas. Tai labai svarbu norint išvengti išeminio gyvybiškai svarbių organų, tokių kaip regos nervo ir smegenų pažeidimo [2].

3.4 Prognozė

Daugeliui pacientų hipertenzinė retinopatija nesukelia regėjimo praradimo, tol kol arterinis kraujo spaudimo padidėjimas gydomas efektyviai. [24] Tačiau jeigu hipertenzija yra nekontroliuojama, gydymas neefektyvus, tai gali sukelti regėjimo praradimą per trumpą laiką [2].

2018 metais A. S. Habib ir kitų atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 370 pacientų, buvo tiriamas ryšys tarp fundoskopinio tyrimo metu nustatyto hipertenzinės retinopatijos sunkumo laipsnio ir koronarinės ligos sunkumo, pagal atliktos vainikinių kraujagyslių angiografijos rodmenis ir apskaičiuotu SYNTAX balu. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad didesnio sunkumo hipertenzinė retinopatija yra reikšmingai susijusi su blogėjančia vainikinių kraujagyslių ligos būkle [25].

Kitame Kinijoje atliktame tyrime buvo tiriamas ryšys tarp hipertenzinės retinopatijos ir pirmą kartą diagnozuoto insulto. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad hipertenzinė retinopatija yra reikšmingai susijusi su pirmą kartą diagnozuoto insulto rizika ir tinklainės fundoskopinis ištyrimas rekomenduojamas, kaip įprastinis insulto rizikos vertinimo veiksnys [26].

Šiuo metu trūksta duomenų apie apakimo dažnį tarp hipertenzine retinopatiją sergančių pacientų,

tačiau galime daryti išvadą, kad esant gerai AH kontrolei apakimas negresia, tačiau svarbu atkreipti dėmesį į hipertenzinę retinopatiją kaip į širdies vainikinių kraujagyslių ir smegenų kraujagyslių ligų prognozės žymenį.

4. Išvados

Hipertenzinės retinopatijos klinika nėra išreikšta. Ši liga diagnozuojama remiantis fundoskopinio tyrimo rezultatais ir kartu esant nustatytai arterinei hipertenzijai. Ligos sunkumui vertinti klinikinėje praktikoje yra naudojama Mitchell – Wong klasifikacija. Pagrindinis hipertenzinės retinopatijos gydymo metodas yra arterinio kraujo spaudimo korekcija taikant medikamentinį kraujospūdžio mažinimo gydymą. Paprastai esant gerai kraujospūdžio kontrolei hipertenzinės retinopatijos išėitys yra geros.

5. Literatūros šaltiniai

1. Braşoveanu AM, Cruce R, Mogoantă L, Cârlig V. The Treatment of Arterial Hypertension. *Current Health Sciences Journal*. 2019;45(4):358.
2. Modi P, Arsiwalla T. Hypertensive Retinopathy. *Ophthalmology Clinics of North America* [Internet]. 2021 Jul 10; 11(4):535–58.
3. Chen X, Meng Y, Li J, She H, Zhao L, Zhang J, Peng Y, Shang K, Zhang Y, Gu X, Yang W, Zhang Y, Li J, Qin X, Wang B, Xu X, Hou F, Tang G, Liao R, Huo Y, Yang L. Serum uric acid concentration is associated with hypertensive retinopathy in hypertensive chinese adults. *BMC Ophthalmology*. 2017 Jun 2;17(1).
4. Tsukikawa M, Stacey AW. A review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy. *Clinical Optometry*. 2020 May 1;12:67–73.
5. Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, Kayembe TK, Kayembe DL. Hypertensive retinopathy and its

- association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2014 Sep 1;25(5):228.
6. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jan 1;45(1):45–53.
7. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clin Exp Hypertens*. 2012 Oct;34(6):397–401.
8. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, Niebauer J, Tiberi M, Abreu A, Solberg EE, Pescatello L, Brguljan J, Coca A, Leeson P. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022 Feb 19;29(1):205–15.
9. Konstantinidis L, Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016 Nov 1;27(6):514–21.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun 1;75(6):1334–57.
11. Wong W, Gopal L, Yip CC. Hypertensive retinopathy and choroidopathy. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2020 Apr 6;192(14):E371.
12. Aissopou EK, Papathanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodossiadis PG, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Protogerou AD. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: Association with target organ damage in individuals below 55 years. *Journal of Hypertension*. 2015;33(11):2303–9.
13. Harjasouliha A, Raiji V, Garcia Gonzalez JM. Review of hypertensive retinopathy. *Disease-a-Month*. 2017 Mar 1;63(3):63–9.
14. Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, Laubert-Reh D, Schuster AK, Nickels S, Höhn R, Schulz A, Binder H, Beutel M, Lackner KJ, Wild PS, Pfeiffer N, Mirshahi A. Retinal vessel metrics: Normative data and their use in systemic hypertension: Results from the Gutenberg Health Study. *Journal of Hypertension*. 2017 Aug 1;35(8):1635–45.
15. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, Shi Y, Wang RK. Optical Coherence Tomography Angiography: A Comprehensive Review of Current Methods and Clinical Applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Sep 1;60:66.
16. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. 2019;
17. Mehta RA, Akkali MC, Jayadev C, Anuj A, Yadav NK. Morphometric analysis of retinal arterioles in control and hypertensive population using adaptive optics imaging. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019 Oct 1;67(10):1673.
18. Dzedziak J, Zaleska-Zmijewska A, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Medical Science Monitor*. 2022 Jan 20;28.
19. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun 1;75(6):1334–57.

20. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, authors Bryan Williams C, Mancina G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
21. You T, Liu X guang, Hou X dong, Wang X kuan, Xie H hui, Ding F, Yi K, Zhang P, Xie X dong. Effect of statins on blood pressure: Analysis on adverse events released by FDA. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017 May 19;39(4):325–9.
22. Bhargava M, Ikram MK, Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens*. 2012 Feb;26(2):71–83.
23. Wang J, Brown C, Shi C, Townsend J, Gameiro GR, Wang P, Jiang H. Improving diabetic and hypertensive retinopathy with a medical food containing L-methylfolate: a preliminary report. *Eye and Vision*. 2019 Dec;6(1).
24. Do D V, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN. Blood pressure control for diabetic retinopathy. 2015;
25. Abid Habib S, Saad Jibrán M, Bahadar Khan S, Mehmood Gul A. Association of hypertensive retinopathy with angiographic severity of coronary artery disease determined by syntax score. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019; 31(2);
26. Chen X, Liu L, Liu M, Huang X, Meng Y, She H, Zhao L, Zhang J, Zhang Y, Gu X, Qin X, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang B, Hou FF, Tang G, Liao R, Huo Y, Li J, Yang L. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Stroke Among Hypertensive Adults in China. *Investigative Ophthalmology & Visual Science [Internet]*. 2021 Jul 1; 62(9).