

## Επίδραση της συγκαλυμμένης υπέρτασης στους παράγοντες αιμόστασης\*

**Α. Κοτρότσου<sup>1</sup>**  
**Δ.Π. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>**  
**Κ. Θωμόπουλος<sup>2</sup>**  
**Ι. Μουρούζης<sup>1</sup>**  
**Η. Σανίδας<sup>1</sup>**  
**Ο. Παπαζάχου<sup>2</sup>**  
**Μ. Δασκαλάκη<sup>2</sup>**  
**Θ.Κ. Μακρής<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Κέντρο Υπέρτασης,  
Λαϊκό Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Αθηνών  
<sup>2</sup> Κέντρο Υπέρτασης,  
Νοσοκομείο Έλενα Βενιζέλου,  
Αθήνα, Ελλάδα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός.** Η συγκαλυμμένη υπέρταση αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσουμε την επίδρασή της στους παράγοντες αιμόστασης, συγκριτικά με υγιείς, μη υπερτασικούς αντιστοίχου ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος και λοιπών παραγόντων κινδύνου. **Ασθενείς και μέθοδοι.** Μελετήθηκαν 130 υγιή άτομα (60 άνδρες, 70 γυναίκες) μέσης ηλικίας  $45 \pm 12$  έτη, οι οποίοι είχαν αρτηριακή πίεση  $< 140/90$  mmHg. Όλος ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καταγραφών, οι 24 (8 άνδρες, 16 γυναίκες) είχαν συγκαλυμμένη υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας  $> 135$  mmHg ή διαστολική  $> 85$  mmHg) και αποτέλεσαν την ομάδα Α. Οι υπόλοιποι 106 (52 άνδρες, 54 γυναίκες) είχαν φυσιολογικές καταγραφές και αποτέλεσαν την ομάδα Β. Και στις δύο ομάδες μετρήθηκαν τα επίπεδα του ινοδογόνου, της θρομβομοδουλίνης, του αντιγόνου του αναστολέα του παράγοντα ενεργοποίησης του πλάσμινογόνου 1 (PAI-1 Ag) και του αντιγόνου του παράγοντα ενεργοποίησης του ιστικού πλάσμινογόνου (tPA-Ag). **Αποτελέσματα.** Τα επίπεδα των PAI-1 Ag, tPA-Ag, ινοδογόνου και θρομβομοδουλίνης βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της συγκαλυμμένης υπέρτασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (F:  $305 \pm 48$  vs.  $260 \pm 30$ , TM:  $25 \pm 8$  vs.  $17 \pm 10$ , PAI-1 Ag:  $7 \pm 0.6$  vs.  $6.2 \pm 0.6$ , tPA Ag:  $8.9 \pm 1.2$  vs.  $7.7 \pm 0.8$ ). **Συμπεράσματα.** Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι άτομα με συγκαλυμμένη υπέρταση έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινοδογόνου, θρομβομοδουλίνης, PAI-1 Ag και tPA-Ag, συγκριτικά με τους νορμοτασικούς. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να έχει προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση και χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Το φαινόμενο της συγκαλυμμένης υπέρτασης (ΣΥ) ορίζεται ως κλινική κατάσταση κατά την οποία η αρτηριακή πίεση του ασθενούς κατά τη μέτρηση στο ιατρείο είναι μικρότερη των  $140/90$  mmHg ενώ οι τιμές μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι ή της 24ωρης καταγραφής (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) είναι υψηλότερες των  $140/90$  mmHg<sup>1,2</sup>. Ο επιπολασμός της ΣΥ πλησιάζει το 10% του γενικού πληθυσμού, καθώς τα δεδομένα αρκετών διασταυρούμενων μελετών επιδεικνύουν μεγάλες διαφορές με τιμές επιπολασμού από 8% ως και 49%<sup>3-6</sup>. Μια πληθώρα στοιχείων υποδεικνύουν ότι η ΣΥ είναι ένας σημαντικός

\* Δεύτερο βραβείο στο 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα 17-19 Μαρτίου 2011.

παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου. Τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η ΣΥ σχετίζεται με αυξημένο δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας<sup>7-9</sup> και πάχυνση του έσω χιτώνα των καρωτίδων<sup>10</sup>. Ενώ, σε προοπτικές μελέτες, η ΣΥ βρέθηκε να είναι προγνωστικός παράγοντας έκβασης της καρδιαγγειακής νόσου<sup>11</sup>, θνησιμότητας<sup>12</sup> και βλάβης οργάνων-στόχων<sup>13-14</sup>.

Η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με διαταραχές στην ισορροπία αιμόστασης/ινοδόλυσης και στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Αυτό υποδεικνύεται από τις μεταβολές στο πλάσμα στα επίπεδα του ινοδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI), του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) και της θρομβομοδουλίνης στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>15-18</sup>. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι δείκτες αυτοί μπορούν να προβλέψουν μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια, τόσο ισχαιμικά καρδιακά όσο και αγγειακά εγκεφαλικά<sup>19-20</sup>, ενώ λίγες μόνο από τις προϋπάρχουσες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και αυτών των παραγόντων<sup>21-23</sup>. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η ΣΥ επηρεάζει τα επίπεδα των δεικτών αιμόστασης/ινοδόλυσης και ενδοθηλιακής λειτουργίας στο πλάσμα. Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται το ινοδογόνο, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) και η θρομβομοδουλίνη.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διεξήχθη σε 130 άτομα (60 άνδρες, 70 γυναίκες), ελληνικής καταγωγής, μέσης ηλικίας  $45 \pm 12$  έτη, με τιμές κλινικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης  $< 140/90$  mmHg, που ήταν υπό παρακολούθηση στα Υπερτασικά Ιατρεία. Όλος ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καταγραφών, οι 24 (8 άνδρες, 16 γυναίκες), μέσης ηλικίας  $46 \pm 7$  έτη, με BMI  $25.9 \pm 2.1$  Kg/m<sup>2</sup>, είχαν ΣΥ (ημερήσια τιμή ΣΑΠ  $\geq 135$  mmHg ή ΔΑΠ  $\geq 85$  mmHg) και αποτέλεσαν την ομάδα Α. Οι υπόλοιποι 106 (52 άνδρες, 54 γυναίκες), μέσης ηλικίας  $44 \pm 6$  έτη, με BMI  $25.5 \pm 2.4$  Kg/m<sup>2</sup>, είχαν φυσιολογικές καταγραφές στην ABPM και αποτέλεσαν την ομάδα Β. Τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη, καθώς και οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στις

πρόσφατες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες της Υπέρτασης για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, παρουσιάζονται στον πίνακα 1<sup>24</sup>.

Ο πληθυσμός τόσο της ομάδας Α όσο και της ομάδας Β δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή και δεν έκανε χρήση καπνού. Όλοι ακολουθούσαν συγκεκριμένη δίαιτα προ της εισαγωγής στη μελέτη και ήταν ελεύθεροι θυρεοειδοπάθειας. Η κατανάλωση αλκοόλ διευκρινίστηκε μέσω απαντήσεων σε πρότυπο ερωτηματολόγιο σχετικά με την ημερήσια κατανάλωση κρασιού, λικέρ και μπύρας και εκφράστηκε σε γραμμάρια (gr) ανά ημέρα. Οι πληροφορίες σχετικά με τη φυσική άσκηση λήφθηκαν επίσης μέσω απαντήσεων σε πρότυπο ερωτηματολόγιο<sup>25</sup>. Προ της μελέτης ελήφθη έγγραφη συγκατάθεση από κάθε συμμετέχοντα που εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου. Κατά την έναρξη της μελέτης (Baseline) διενεργήθηκε αντικειμενική εξέταση όλων των συμμετεχόντων, λήψη ατομικού αναμνηστικού, εργαστηριακός έλεγχος, εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, λήψη ΗΚΓ, μέτρηση σωματικού βάρους (ΣΒ σε Kg) με ελαφρά ένδυση και ύψους (σε m) χωρίς υποδήματα και ακολούθως υπολογισμός του BMI (ΣΒ/ύψος σε Kg/m<sup>2</sup>).

## ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΠ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και η Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) μετρήθηκαν κατά την ακρόαση του πρώτου και του πέμπτου ήχου Korotkoff αντίστοιχα. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν με τη χρήση υδραργυρικού σφυγμομανομέτρου στο δεξιό βραχίονα με απόκλιση χιλιοστού υδραργύρου (mmHg). Όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν με το συμμετέχοντα σε ύπια θέση μετά από ξεκούραση 15 λεπτών, από τον ίδιο εκπαιδευμένο νοσηλεύτη, ο οποίος δεν ήταν ενήμερος για το αναμνηστικό των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα αντιπροσώπευαν το μέσο όρο τριών διαφορετικών μετρήσεων.

Η ένταξη των ασθενών με ΣΥ στη μελέτη έγινε σύμφωνα με τον ορισμό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τη ΣΥ (τιμές κλινικής ΑΠ  $> 140/90$  mmHg και τιμές ΣΑΠ  $> 135$  mmHg ή τιμές ΔΑΠ  $> 85$  mmHg κατά τη διάρκεια της ημέρας) που περιλαμβάνεται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση της ΕΕΥ του 2007<sup>26</sup>. Οι μετρήσεις της ΑΠ απαρτίστηκαν από κλινικές μετρήσεις ΑΠ (όπως προαναφέρθηκε), μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι (μέσες τιμές μετρήσεων και απογευ-

ματινές μετρήσεις με ημιαυτόματη συσκευή) και ABPM με χρήση συσκευής Spacelabs 90207 που κατέγραφε τιμές αρτηριακής πίεσης ανά 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (μεταξύ 10:00 π.μ. και 20:00 μ.μ.) και ανά 40 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας (μεταξύ 00:00 π.μ. και 06:00 π.μ.) για 24 ώρες<sup>3</sup>. Από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να συμπληρώσουν έντυπο ημερησίων δραστηριοτήτων από το οποίο προήλθαν οι ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τις ώρες κατάκλισης και αφύπνισης. Η έναρξη του νυκτερινού ύπνου ορίστηκε ως η ώρα της βραδινής κατάκλισης. Στους συμμετέχοντες συστήθηκε να ακολουθήσουν τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες τους κατά την περίοδο της παρακολούθησης.

Οι συμμετέχοντες με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης εντάχθηκαν στη μελέτη κατά την διάρκεια καρδιολογικής εκτίμησης στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου, ως επί το πλείστον για την αντιμετώπιση ορθοπεδικών, οφθαλμολογικών ή παρόμοιων προβλημάτων. Περιλήφθηκαν στη μελέτη εφόσον ήταν νορμοτασικοί (φυσιολογικές τιμές κλινικής μέτρησης ΑΠ), χωρίς σοβαρά συνοδά νοσήματα και εφόσον δεν ελάμβαναν φαρμακευτικούς παράγοντες που θα επηρέαζαν τις παραμέτρους της μελέτης (π.χ., ασπιρίνη, κ.λπ.).

Τα δείγματα φλεβικού αίματος λήφθηκαν μεταξύ 08:00 και 09:00 π.μ., χωρίς στάση μετά από 10 λεπτά παραμονής του συμμετέχοντα σε ύπτια θέση. Οι συμμετέχοντες είχαν λάβει την οδηγία να αποφύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα και να μην κάνουν χρήση καπνού προ της αιμοληψίας, ενώ είχε προηγηθεί νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών. Στα δείγματα έγινε υπολογισμός των επιπέδων PAI-1 Ag, tPA Ag και θρομβομοδουλίνης με τη μέθοδο ELISA (Diagnostica Stago, Asnieres, Γαλλία). Τα επίπεδα του ινοδογόνου υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Claus. Τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό υπολογίστηκαν με μια ενζυμική μέθοδο, ενώ της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) με βάση τη φόρμουλα του Friedwald, δεδομένου ότι κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε επίπεδα >400 mg/dl.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι τιμές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± στατιστική διαφορά (ΣΔ). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αναλύθηκαν με τη μέθοδο ανάλυσης μεταβλητών μιας κατεύθυνσης (ANOVA). Οι μεταβλητές που παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές συγκρί-

θηκαν περαιτέρω μεταξύ των ομάδων με τη δοκιμασία Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών καθορίστηκαν με τη χρήση του συντελεστή Spearman. Οι διαφορές  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 145 αρχικά συμμετέχοντες, οι 5 αποκλείστηκαν λόγω μη ικανοποιητικών καταγραφών 24ωρης μέτρησης της ΑΠ. Οι τιμές της κλινικής μέτρησης της ΑΠ και της 24ωρης καταγραφής παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Από την ομάδα των νορμοτασικών, δέκα ακόμη συμμετέχοντες αποκλείστηκαν λόγω μη επαρκούς ποσότητας αίματος. Τελικά, οι παράγοντες αιμόστασης / ινοδύλωσης μετρήθηκαν σε 24 ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση και 106 υγιείς νορμοτασικούς. Οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος τη χρήση καπνού και το λιπιδαιμικό προφίλ (Πίν. 1). Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στις δύο ομάδες ως προς το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, την κατανάλωση αλκοόλ και στις γυναίκες την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (τα στοιχεία δεν παρουσιάζονται).

Η ισορροπία των παραμέτρων αιμόστασης σε κάθε ομάδα φαίνεται στον πίνακα 2. Τα επίπεδα ινοδογόνου, θρομβομοδουλίνης, PAI-1 Ag και tPA στην ομάδα της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα των νορμοτασικών με υπέρταση λευκής μπλούζας αλλά και των νορμοτασικών της ομάδας ελέγχου ( $:305 \pm 48$  vs.  $260 \pm 30$ , TM: $25 \pm 8$  vs.  $17 \pm 10$ , PAI-1 Ag: $7 \pm 0.6$  vs.  $6.2 \pm 0.6$ , tPA Ag: $8.9 \pm 1.2$  vs.  $7.7 \pm 0.8$ ).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές παράμετροι του πληθυσμού μελέτης

	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=106)	p
Ηλικία	46±7	44±6	NS
Φύλο (Α/Γ)	11/13	49/57	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±2.1	25.5±2.4	NS
ΣΑΠ κλινική (mmHg)	125±8	124±7	NS
ΔΑΠ κλινική (mmHg)	80±3	79±4	NS
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	234±26	232±25	NS
HDL (mg/dl)	43±6	42±4	NS
LDL (mg/dl)	160±30	156±27	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	99±31	102±32	NS

Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ), Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ), Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα και σύγκριση των δύο ομάδων.

Παράμετρος	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=106)	p
F (mg/dl)	305±48	260±30	<0.01
TM (mg/dl)	25±8	17±10	<0.01
PAI-1Ag (IU/ml)	7±0.6	6.2±0.6	<0.001
tPA-Ag (ng/ml)	8.9±1.2	7.7±0.8	<0.001
Μέση ΣΑΠ στη διάρκεια της ημέρας (mmHg)	138±6	122±7	<0,01
Μέση ΣΑΠ στη διάρκεια της ημέρας (mmHg)	90±4	79±4	<0,01

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι η ΣΥ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα PAI, tPA, ινοδογόνου (F) και θρομβομοδουλίνης (TM), συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ΑΠ, εύρημα το οποίο υποδηλώνει μειωμένη ινοδολυτική ικανότητα σε αυτή την κατηγορία υπερτασικών τους και αυξημένη ενδοθηλιακή βλάβη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων στο μέλλον. Το φαινόμενο της συγκαλυμμένης υπέρτασης (ΣΥ), ορίζεται ως η κλινική κατάσταση κατά την οποία η αρτηριακή πίεση του ασθενούς κατά τη μέτρηση στο ιατρείο είναι μικρότερη των 140/90 mmHg ενώ οι τιμές μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι ή της 24ωρης καταγραφής (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) είναι εντός του υπερτασικού εύρους<sup>28</sup>. Ο επιπολασμός της ΣΥ στο γενικό πληθυσμό μπορεί να αγγίζει ακόμη και το 10%<sup>5</sup>, ενώ στοιχεία από διάφορες σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές, από το χαμηλότερο 8% μέχρι και το πολύ υψηλό ποσοστό 49%<sup>6,29</sup>. Στην δική μας μελέτη, το ποσοστό των συμμετεχόντων με ΣΥ ανέρχεται στο 19%, το οποίο αντιστοιχεί στο εύρος που αναφέρεται στο γενικό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν αυξημένα επίπεδα ινοδογόνου στην ΣΥ σε σχέση με τους νορμοτασικούς. Το ινοδογόνο αποτελεί βασικό παράγοντα που καθορίζει το ιξώδες του αίματος και επίσης, λαμβάνει μέρος στις οδούς αιμόστασης / ινοδόλυσης. Τα επίπεδα του στο αίμα αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση υποκειμένων καρδιαγγειακών παθήσεων<sup>19,20</sup>, γεγονός που υπογραμμίζει την κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας.

Η επίδραση της ΣΥ στα επίπεδα της θρομβο-

μοδουλίνης (TM) στο πλάσμα ήταν μια άλλη παράμετρος που μελετήσαμε. Η TM συνδεόμενη με την θρομβίνη ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί το σχηματισμό θρομβίνης από τους παράγοντες Va και VIIIa. Η TM έχει επίσης προταθεί ως δείκτης βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ μεταβολές στα επίπεδά της στο πλάσμα έχουν σχετισθεί με αρτηριακή υπέρταση και αθηροσκλήρωση<sup>30,31</sup>. Εμείς βρήκαμε ότι τα επίπεδα της TM είναι υψηλότερα στη ΣΥ σε σύγκριση με την ομάδα των μη υπερτασικών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, κατά την οποία ασθενείς με Υπέρταση Λευκής Μπλουζας βρέθηκε να έχουν υψηλότερα επίπεδα TM σε σχέση με μη υπερτασικούς. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός καθορισμού της TM δεν είναι γνωστός, έχει προταθεί ότι οι βλάβες που προκαλούνται από τη αρτηριακή υπέρταση είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης του δείκτη αυτού στο ενδοθήλιο<sup>31</sup>.

Όπως έχει φανεί μέχρι τώρα, η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με μειωμένη ινοδολυτική ικανότητα, θρομβοφιλία και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>15-18</sup>, χωρίς να έχει ξεκαθαρισθεί πλήρως ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτό. Αυτή η επίδραση της αρτηριακής πίεσης έχει περιστασιακά αποδοθεί στην ενδοθηλιακή βλάβη αποτέλεσμα της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή και στα διάφορα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου<sup>32,33</sup>. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι διαταραχές είναι παρούσες και στους μη υπερτασικούς απόγονους υπερτασικών ασθενών ή σε άτομα επιρρεπή στο να εκδηλώσουν αρτηριακή υπέρταση. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, εκτός της αρτηριακής υπέρτασης που συμβάλλουν, όπως μεταβολικοί, νευρο-ορμονικοί και γενετικοί παράγοντες<sup>34-36</sup>. Τα αποτελέσματα μελετών κλείνοντας, υποδηλώνουν ότι η ΣΥ αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος φαίνεται να είναι παρόμοιος σε αυτούς που εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση μέσα ή και έξω από το ιατρείο<sup>28</sup>. Τα στοιχεία αυτά παρέχουν μια ικανοποιητική εξήγηση για το ότι εμφανίζονται διαταραχές στην αιμόσταση στους ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς, παρόλο που η αρτηριακή πίεση σε αυτούς είναι φυσιολογική όταν εξετάζονται στο ιατρείο.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με Συγκαλυμμένη Υπέρταση έχουν αυξημένα επίπεδα ινοδογόνου, θρομβομοδουλίνης, PAI και tPA στο πλάσμα τους σε σύγκριση με

μη υπερτασικούς. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη προθρομβωτικής διάθεσης καθώς και βλάβης στο ενδοθήλιο, σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

## SUMMARY

**Kotrotsou A, Papadopoulos DP, Thomopoulos C, Mourouzis I, Sanidas E, Papazachou U, Daskalaki M, Makris TK. Masked hypertension affects unfavorably haemostasis parameters. *Arterial Hypertension* 2010; 19: 112-117.**

**Objective.** Recent evidence demonstrates that masked hypertension (MH) is a significant predictor of cardiovascular disease. Aim of our study was to examine the impact of MH on haemostasis parameters and to compare the findings to those of healthy normotensives matched for age, sex, body mass index and the rest of risk factors. **Design and Method.** 130 (60 M, 70 F) healthy subjects mean age  $45 \pm 12$  yrs who had clinic blood pressure  $< 140/90$  mmHg were studied. The whole study population underwent 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). According to the ABPM recordings, 24 individuals (8M, 16 F) had MH (daytime systolic blood pressure  $\geq 135$  mmHg or daytime diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg - group A) and the remainder 106 subjects (52 M, 54 F) had normal ABPM recordings, group B. Fibrinogen (F), thrombomodulin (TM), the antigens of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1Ag) and tissue plasminogen activator (tPA-Ag) were determined in the two groups. **Results.** The PAI-1 Ag, tPA-Ag, fibrinogen and thrombomodulin levels were significantly higher in the masked hypertensive group than to normotensive control group. Also subjects with MH were found to have significantly higher plasma levels of PAI-1 Ag, tPA-Ag, fibrinogen and thrombomodulin compared to normotensive control group. **Conclusions.** Our findings suggest that subjects with masked hypertension have significantly higher fibrinogen, thrombomodulin, PAI-1Ag and tPA-Ag plasma levels compared to normotensives. This observation may have prognostic significance for future cardiovascular events in subjects with masked hypertension and needs further investigation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
2. McKay DW, Myers MG, Bolli P, Chockalingam A. Masked hypertension: a common but insidious presentation of hypertension. *Can J Cardiol* 2006; 22: 617-20.
3. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12 Pt 1: 1377-90.
4. Waeber B. What is behind masked hypertension? *Rev Med Suisse* 2005; 1: 2089-91.
5. Pickering TG. Effects of stress and behavioral interventions in hypertension: what is masked hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5: 171-4, 176.
6. Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004; 9: 297.
7. Mancia G, Carugo S, Grassi G, Lanzarotti A, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. *Hypertension* 2002; 39: 744-9.
8. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population PAMELA Study. *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
9. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 212-9.
10. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, et al. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. *J Hypertens* 2007 25:321-327.
11. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
12. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
13. Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19: 880-6.
14. Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 911-6.
15. Lip G, Blann A, Jones A, Lip P, Beevers D. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566-171.
16. Eliasson M, Jansson J, Nilsson P, Asplund K. Increased levels of tPA-Ag in essential hypertension. A population-based study in Sweden. *J Hypertens* 1997; 15: 349-56.
17. Phillips GB, Jing T-Y, Resnick LM, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE. Sex hormones and haemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 699-702.
18. Makris T, Tsoukala C, Krespi P, Hatzizacharias A, Gialeraki A, et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thromb Res* 1997; 88: 99-107.
19. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results

- of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
20. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
  21. Coban E, Ozdogan M. The plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 in subjects with white coat hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 541-4.
  22. Coban E, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and D-dimer in subjects with white-coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 291-2.
  23. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 455-61.
  24. Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger B, Cruz B. Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year old European men. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 257-65.
  25. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6): 1011-53.
  26. Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A. Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38 year old European men. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 257-65.
  27. *Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-87.
  28. Papadopoulos DP, Makris Th. "Masked Hypertension-Definition-Impact-Outcomes A critical review" *Journal of Clinical Hypertension* 2007; 9 (12): 956-63.
  29. Waeber B. What is behind masked hypertension? *Rev Med Suisse* 2005; 1(32): 2089-91.
  30. Makris T. Thrombomodulin levels in patients with arterial hypertension. *Am J Med* 1997; 103: 331-2.
  31. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Boisseau MR, McCollum CN. Circulating endothelial markers in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:9 16-21.
  32. Wall U, Jern C, Bergbrant A, Jern S. Enhanced levels of tPA in borderline hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 796-800.
  33. Lemne C, Faire U. Elevation of PAI-1 in borderline hypertension is linked to concomitant metabolic disturbances. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 692-7.
  34. Endre T, Mattiason I, Berntorp E, Berglund G, Hulthen L. Coagulation and fibrinolytic factors in normotensive hypertensive prone men. *J Hypertens* 1996; 14: 629-34.
  35. Makris T, Stavroulakis G, Hatzizacharias A, et al. Increased heart rate and haemostatic balance disorders pre-exist the established hypertension. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81: 664-5.
  36. Makris T, Stavroulakis G, Dafni U, Gialeraki A, et al. ACE DD genotype is associated with haemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in untreated hypertensives. *Am Heart J* 2000; 140: 760-5.