

## Διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας σε υπερτασικούς ασθενείς και προϋπερτασικά άτομα

**ΣΚΟΠΟΣ** Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί κλινικό σύνδρομο το οποίο εκτός από την αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από ανατομικές, λειτουργικές, μεταβολικές και αιμοστατικές διαταραχές. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, που χαρακτηρίζουν την ΑΥ και μπορεί να οδηγήσουν σε θρομβωτικές επιπλοκές. Υποστηρίζεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προηγηθεί της εγκατάστασης της ΑΥ και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της υπερτασικής διαδικασίας. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσουμε τις διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας σε υπερτασικούς ασθενείς και προϋπερτασικά άτομα. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Οι διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας μελετήθηκαν σε 83 ασθενείς με ήπια και μέτρια ΑΥ πριν από τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας και σε 42 υγιείς εθελοντές ταυτόσημους ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος και τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Διαπιστώθηκε ότι στους υπερτασικούς τα επίπεδα του ινωδογόνου, PAI-1, tPA-Ag ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα και τα επίπεδα της α2-αντιπλάσμινης σημαντικά ελαττωμένα, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (327,75±51,36, έναντι 272,84±46,8 mg/dL, P<0,0001, 11,8±10,9 έναντι 7,91±5,5 IU/mL, P<0,05, 8,81±3,32 έναντι 5,76±2,54 ng/mL, P<0,001, και 98,71±15,4 έναντι 107,84±17,52, P<0,05, αντίστοιχα). Επίσης διαπιστώθηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα θρομβομοδουλίνης (TM) (32,5±9,7 έναντι 45,6±15,2 ng/mL, P<0,001) και αυξημένα επίπεδα αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) (103,3±28,3 έναντι 91,8±24,4 ng/mL, P<0,05) στους υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Επίσης, μελετήθηκαν 450 νορμοτασικά άτομα για χρονικό διάστημα 2–8 ετών. Στη διάρκεια της 5ετίας, 65 ανέπτυξαν ΑΥ, ενώ 385 παρέμειναν νορμοτασικοί. Στα άτομα που στην πορεία ανέπτυξαν ΑΥ τα επίπεδα του ινωδογόνου, PAI-1 και tPA-Ag τη στιγμή εισόδου στη μελέτη ήταν σημαντικά αυξημένα, σε σχέση με αυτά εκείνων που παρέμειναν νορμοτασικά (270±44 έναντι 290±50 mg/dL, P<0,01, 7,6±4,8 έναντι 9,9±6,8 IU/mL, P<0,01 και 6,7±2,8 έναντι 7,8±3,1 ng/mL, P<0,01, αντίστοιχα). Τα ευρήματά μας είναι ενδεικτικά διαταραχών της αιμοστατικής ισορροπίας και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται και πιθανώς συμμετέχει στην παθογένεια της ΑΥ.

Είναι σήμερα αποδεκτό ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κλινικό σύνδρομο, που εκτός από την αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από ανατομικές, λειτουργικές, μεταβολικές και αιμοστατικές διαταραχές.

Οι διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας, μπορούν να αποδοθούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλί-

ου, η οποία χαρακτηρίζει την αρτηριακή υπέρταση και μπορεί να οδηγήσει σε μελλοντικές θρομβωτικές επιπλοκές.<sup>1,2</sup>

Υποστηρίζεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προηγηθεί της εγκατάστασης της αρτηριακής υπέρτασης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της υπερτασικής διαδικασίας.<sup>3</sup>

Κ. Τσουκαλά,<sup>1</sup>  
Θ. Μακρής,<sup>2</sup>  
Α. Χατζηζαχαριάς,<sup>2</sup>  
Α. Γιαθεράκη,<sup>1</sup>  
Π. Κρέσπη,<sup>2</sup>  
Γ. Αναστασιάδης,<sup>2</sup>  
Β. Βοττιάς,<sup>2</sup>  
Μ. Κυριακίδης,<sup>2</sup>  
Τ. Μανδαλάκη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας και Αιμορροφιθικών  
<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΑ, «Λαϊκό»

Hemostatic balance disturbances in hypertensive patients and prehypertensive individuals

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αρτηριακή υπέρταση  
α<sub>2</sub>-Αντιπλάσμίνη  
Θρομβομοδουλίνη  
Ινωδογόνο  
PAI-1  
tPAAg  
TFPI

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν οι διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας σε υπερτασικούς ασθενείς και προϋπερτασικά άτομα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας μελετήθηκαν σε ογδόντα τρεις (83) ασθενείς –ομάδα Α– με ήπια και μέτρια αρτηριακή υπέρταση, πριν από τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας και σε σαράντα δύο (42) υγιείς εθελοντές –ομάδα Β– ταυτόσημους ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος και τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου (πίν. 1).

Στους ογδόντα τρεις υπερτασικούς ασθενείς μελετήθηκαν οι εξής παράμετροι:

- Ινωδογόνο (F1) (βιολογική μέθοδος Clauss),
- Αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand – (vWF: Ag) (μέθοδος ELISA, Diagnostica-Stago),
- Πλασμινογόνο (Plg) (μέθοδος χρωμογόνου υποστρώματος, Diagnostica-Stago),
- Χρόνος λύσης ευσφαιρινών (ECLT),
- Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA-Ag) (μέθοδος ELISA, Diagnostica-Stago),
- Αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) (μέθοδος χρωμογόνου υποστρώματος, Diagnostica-Stago),
- Α2-αντιπλασμίνη (A2-AP) (μέθοδος χρωμογόνου υποστρώματος, Diagnostica-Stago).

Σε 43 υπερτασικούς ασθενείς (23 Α/20 Γ) μελετήθηκαν επιπλέον, σε σχέση με τους σαράντα (40) φυσιολογικούς μάρτυρες, η θρομβομοδουλίνη-ΤΜ (μέθοδος ELISA, Diagnostica-Stago) και ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα ΤFPI (μέθοδος ELISA, Diagnostica-Stago).

Επίσης μελετήθηκαν 450 νορμοτασικά άτομα (180 Α/270 Γ εθελοντές), μέσης ηλικίας 55±10 έτη για χρονικό διάστημα 2–8 ετών.

Στη διάρκεια της 5ετίας 65 από αυτά (20 Α/45 Γ), μέσης ηλικίας 56±8 έτη, ανέπτυξαν αρτηριακή υπέρταση, ενώ τα υπόλοιπα τριακόσια ογδόντα πέντε (385) παρέμειναν νορμοτασικά. Στα άτομα αυτής της μελέτης έγινε προσδιορισμός κατά την πρώτη επίσκεψη της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της

**Πίνακας 1.** Κλινικά χαρακτηριστικά μελετηθέντος πληθυσμού.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
	(n=83)	(n=42)	
Ηλικία (έτη)	49,8±0,1	51,2±10,5	NS
Φύλο (Α/Γ)	48/35	24/18	NS
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	23,4±1,5	22,8±1,4	NS
ΣΑΠ (mm/Hg)	148±1,5	115±20	<0,001
ΔΑΠ (mm/Hg)	98±5,2	78±6,4	<0,001

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΜ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (πίν. 2).

Στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων μελετήθηκαν όσον αφορά στην αιμοστατική ισορροπία:

- ινωδογόνο,
- PAI-I,
- t-PA: Ag.

Η λήψη όλων των δειγμάτων αίματος έγινε σε άτομα που είχαν νηστέψει, ημικατακεκλιμένα, μετά από δεκάλεπτη ανάπαυση, με τη μέθοδο της ελεύθερης ροής (free-flow) σύμφωνα με την προτυποποιημένη τεχνική του ECAT (European Concerted Action On Thrombosis And Disabilities).

Η διάγνωση της υπέρτασης έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 3 και 4.

Στην ομάδα των υπερτασικών ατόμων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ινωδογόνο, t-PA: Ag, PAI-I (υψηλότερες τιμές) και στην α<sub>2</sub>-αντιπλασμίνη (χαμηλότερες τιμές).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της θρομβομοδουλίνης (ΤΜ) και του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) παρατηρήθηκαν στους υπερτασικούς ασθενείς υψηλότερες τιμές ΤFPI και χαμηλότερες τιμές ΤΜ, με στατιστική σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα ελέγχου μεταξύ νορμοτασικών προϋπερτασικών και νορμοτασικών, που στη συνέχεια ανέπτυξαν υπέρταση παρουσιάζονται στους πίνακες 2 και 5, όπου παρατηρείται ότι τα προϋπερτασικά άτομα σε σύγκριση με τα άτομα, που παρέ-

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά μελετηθέντος πληθυσμού.

	Νορμοτασικοί	Υπερτασικοί	P
ΣΑΠ (mm/Hg)	120±0,9	127±1,2	<0,001
ΔΑΠ (mm/Hg)	68,9±0,8	76,3±0,6	<0,001
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	26,1±0,3	28,0±0,6	<0,001
ΚΣ (σφ/min)	73±8	76±7	<0,01

**Πίνακας 3.** Εργαστηριακός έλεγχος παραμέτρου αιμόστασης.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
	(n=83)	(n=42)	
Ινωδογόνο (mg/dL)	327,7±51,3	272,8±46,8	<0,0001
VWF: Ag (%)	114,8±45,6	112,1±22,8	NS
Πλασμινογόνο (mg/dL)	121,1±19,5	114,7±22,8	NS
ECLT (sec)	347,8±353,4	353,4±53,8	NS
tPA: Ag (ng/mL)	8,81±3,32	5,76±2,54	<0,001
PAI-1, (IU/mL)	11,8±10,9	7,9±5,5	<0,05
α <sub>2</sub> -αντιπλασμίνη %	98,7±15,4	107,8±17,5	<0,05

**Πίνακας 4.** Επίπεδα θρομβοδουλίνης και TFPI στους μελετηθέντες υπερτασικούς και μάρτυρες.

	Υπερτασικοί	Μάρτυρες	P
	(n=43)	(n=40)	
TM (ng/mL)	32,5±9,7	45,6±15,2	<0,001
TFPI (ng/mL)	103±28,3	91,8±24,4	<0,05

**Πίνακας 5.** Επίπεδα ινωδογόνου, tPA-Ag και PAI σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς.

	Νορμοτασικοί	Υπερτασικοί	P
Ινωδογόνο (mg/dL)	270±44	290±50	<0,01
tPA-Ag (ng/mL)	6,7±2,8	7,8±31	<0,01
PAI-1 (IU/mL)	7,6±4,8	9,9±6,8	<0,01

μειναν νορμοτασικά, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες βασικές τιμές ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ και ΔΜΣ, καθώς και στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές ινωδογόνου, t-PA: Ag, PAI-1 (υψηλότερη μέση τιμή).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ενώ πολυάριθμες μελέτες αφορούν σε παραμέτρους του αιμοστατικού μηχανισμού σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση, στεφανιαία νόσο και θρομβωτικά επεισόδια, οι αντίστοιχες μελέτες στους υπερτασικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Σχετικά πρόσφατα, ορισμένες μελέτες συνδέουν την αρτηριακή υπέρταση με διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας.<sup>1-3</sup> Κυρίως αναφέρονται αυξημένες τιμές ινωδογόνου,<sup>4</sup> ενώ αντίθετα, άλλοι ερευνητές<sup>5</sup> δεν βρίσκουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου.

Τα αποτελέσματα της Scottish Heart Health Study<sup>6</sup> επιβεβαιώνουν στενή σχέση μεταξύ ινωδογόνου και αρτηριακής υπέρτασης. Εξάλλου, διαταραχές του ινωδολυτικού μηχανισμού αναφέρονται και σε άλλες εργασίες για υπερτασικούς ασθενείς.<sup>7,8</sup>

Τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν υψηλότερες τιμές, στατιστικά σημαντικές, σε υπερτασικούς ασθενείς, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα (μάρτυρες), στο ινωδογόνο αλλά και στο t-PA: Ag και PAI-1, ενώ τα επίπεδα της α<sub>2</sub>-αντιπλάσμίνης βρίσκονται στατιστικά χαμηλότερα. Το εύρημα αυτό συνηγορεί για ύπαρξη διαταραχής της αιμοστατικής ισορροπίας που προδικάζει κατάσταση υπερπηκτικότητας.

Πρέπει να τονιστεί ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και PAI-1 έχουν σημειωθεί και θεωρούνται προγνωστικοί δείκτες σε περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>9,10</sup>

Ο παράγοντας Willebrand (VWF), ως δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης, έχει βρεθεί αυξημένος σε διάφορες

καταστάσεις όπως φλεγμονώδεις αθηρωματικές βλάβες και αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του VWF μέσω βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Υπέρ αυτού συνηγορεί η ανεύρεση υψηλών επιπέδων VWF σε ασθενείς με μη ρυθμιζόμενη υπέρταση και μικρολευκωματιουρία.<sup>11,12</sup>

Στην παρούσα μελέτη δεν σημειώνεται διαφορά στα επίπεδα VWF: Ag μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Εξάλλου, τα αυξημένα επίπεδα t-PA: Ag και PAI-1 στους υπερτασικούς ασθενείς μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης.

Η TM είναι επίσης ένας άλλος ανεξάρτητος ενδοθηλιακός παράγοντας. Στους υπερτασικούς ασθενείς βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές TM σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ελάττωση αυτή μπορεί να αποδοθεί ή σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων λόγω πιθανής υποξίας ή σε κατανάλωση TM λόγω σύνδεσής της με σχηματιζόμενη θρομβίνη ως συνέπεια ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης.<sup>1,13</sup>

Παρά την ύπαρξη αρκετών εργασιών δεν έγινε δυνατή η συσχέτιση θρομβωτικής επεξεργασίας και ελάττωσης ή ανωμαλίας του TFPI.<sup>14</sup>

Ορισμένοι ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν γονιδιακό πολυμορφισμό του TFPI με την αρτηριακή θρόμβωση χωρίς όμως σαφή συμπεράσματα.<sup>15</sup>

Στην ομάδα των δικών μας υπερτασικών ασθενών σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων TFPI, που θα μπορούσε να θεωρηθεί μάλλον ως δείκτης ενεργοποίησης του αιμοστατικού μηχανισμού.

Όλα τα πιο πάνω ευρήματα είναι ενδεικτικά του ότι στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση υπάρχουν διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας (ενδοθηλιακή βλάβη-υπερηπηκτικότητα-μειονεκτική φυσιολογική ινωδόλυση), στοιχεία που έχουν ήδη συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επομένως προδικάζουν τη δυσμενή εξέλιξη των υπερτασικών ασθενών.

Διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας έχουν παρατηρηθεί όχι μόνο σε υπερτασικά, αλλά και σε νορμοτασικά άτομα με βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό υπέρτασης.<sup>7,16</sup> Η δική μας προοπτική μελέτη νορμοτασικών ατόμων μετά παρακολούθηση 2-8 ετών έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών που παραμένουν νορμοτασικοί και αυτών που ανέπτυξαν υπέρταση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όσον αφορά στις παραμέτρους αιμόστασης κατά την είσοδο στη μελέτη. Το τελευταίο αυτό στοιχείο διαφοροποιεί τη μελέτη μας από τις ανωτέρω αναφερόμενες στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>17</sup>

Σύμφωνα λοιπόν με τα ευρήματά μας οι δύο ομάδες (νορμοτασικοί και αναπτύξαντες υπέρταση) εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βασικές τιμές κατά την έναρξη της παρακολούθησης, τόσο σε στοιχεία όπως ΣΑΠ-ΔΑΠ-ΚΣ-ΔΜΣ, όσο και σε παράγοντες αιμόστασης όπως το ινωδογόνο, PAI-1, t-PA: Ag, που όπως ήδη αναφέραμε μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτες διαταραχής της αιμοστατικής ισορροπίας και μεταβολικών διαταραχών.

Απ' όλα τα ανωτέρω ευρήματα προκύπτει το συμπέρασμα ότι στους υπέρτασικούς ασθενείς υπάρχουν πολλές μεταβολές στον αιμοστατικό μηχανισμό, που είναι ενδεικτικές ενδοθηλιακής κυρίως βλάβης και δυσλειτουργίας και που είναι δυνατόν να εμφανίζονται πολύ πρόωρα, δηλαδή πριν από την εγκατάσταση της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτό υποδεικνύει ότι, οι αιμοστατικές

διαταραχές και ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός, προϋπάρχουν της ιδιοπαθούς υπέρτασης, χωρίς να είναι γνωστή η συσχέτισή τους με μελλοντική εγκατάσταση υπέρτασης ή η κλινική τους σημασία. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να εκτιμήσουμε τις πιθανές διαφορές στον καρδιακό ρυθμό και τους αιμοστατικούς παράγοντες σε πληθυσμό νορμοτασικών ατόμων, κάποιοι από τους οποίους ανέπτυξαν στην πορεία ιδιοπαθή υπέρταση. Οι τιμές των παραγόντων ΔΜΣ, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, ινωδογόνο, PAI-1 και t-PA: Ag ήταν σημαντικά υψηλότερες των αντίστοιχων τιμών των ατόμων που παρέμειναν νορμοτασικά.

Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με πρόωρες μεταβολικές αλληλένδετες διαταραχές, παρούσες ακόμη και στα αρχικά στάδια. Η συνύπαρξη αυξημένου καρδιακού ρυθμού υποδεικνύει τη συμμετοχή πιθανού πρόσθετου μηχανισμού, όπως αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα.

## ABSTRACT

### Hemostatic balance disturbances in hypertensive patients and prehypertensive individuals

C. TSOUKALA, Th. MAKRIS, A. HATZIZACHARIAS, A. GIALERAKI, P. CRESPI,

G. ANASTASIADIS, V. VOTTEAS, M. KYRIAKIDIS, T. MANDALAKI

*2nd Regional Blood Transfusion and Haemophilia Center, Department of Cardiology*

*"Laikon" General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(Supplement A):124-128*

**OBJECTIVE** It is generally accepted that arterial hypertension (AH) is a clinical syndrome accompanied by anatomic, functional, metabolic and hemostatic disturbances. Hemostatic imbalance, as a result of endothelial dysfunction may lead to thrombotic events in hypertensives. It is also suggested that endothelial damage may precede establishment of AH and be included in its pathogenesis. The aim of the current study was to evaluate the hemostatic balance in hypertensive patients and normotensives who turned to hypertensives over a period of 5 years. **METHODS** Hemostatic parameters were studied in 83 patients with mild or moderate hypertension prior to the administration of any treatment and in 42 healthy volunteers matched for age, sex, body mass index and other risk factors. **RESULTS** It was found that fibrinogen, PAI, and t-PA: Ag were significantly increased, while  $\alpha_2$ -antiplasmin was decreased in hypertensives, when compared to healthy controls ( $327.75 \pm 51.36$  vs  $272.84 \pm 46.8$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ,  $11.8 \pm 10.9$  vs  $7.91 \pm 5.5$  IU/mL,  $P < 0.05$ ,  $8.81 \pm 3.32$  vs  $5.76 \pm 2.54$  ng/mL,  $P < 0.001$ ,  $98.71 \pm 15.4$  vs  $107.84 \pm 17.52$ ,  $P < 0.05$ , respectively). Moreover statistically significant decrease of thrombomodulin levels ( $32.5 \pm 9.7$  vs  $45.6 \pm 15.2$  ng/mL,  $P < 0.001$ ) and increased levels of TFPI ( $103.3 \pm 28.3$  vs  $91.8 \pm 24.4$  ng/mL,  $P < 0.05$ ) were observed in hypertensives versus controls. **CONCLUSIONS** These findings suggest both disturbance in hemostatic balance and endothelial dysfunction. Additionally, 450 normotensives were followed for a period of 2-8 years. During this period, 65 developed AH while 385 remained normotensive. Fibrinogen, PA-1 and t-PA: Ag levels, at entry of the study, were significantly higher in the individuals who developed AH in comparison to the individuals who remained normotensive ( $270 \pm 44$  vs  $290 \pm 50$  mg/dL,  $P < 0.01$ ,  $7.6 \pm 4.8$  vs  $9.9 \pm 6.8$  IU/mL,  $P < 0.01$  και  $6.7 \pm 2.8$  vs  $7.8 \pm 3.1$  ng/mL,  $P < 0.01$ , respectively). Our findings also strengthen the hypothesis that endothelial dysfunction may precede and be involved in the pathogenesis of AH.

**Key words:** Arterial hypertension,  $\alpha_2$ -antiplasmin, Fibrinogen, PAI-1, TFPI, Thrombomodulin, t-PA Ag

## Βιβλιογραφία

1. MANDALAKI-YIANNITSIOTI T. Haemostasis balance in essential hypertension In: Ulutin O (ed) Lectures 15th Int Congr. Thrombosis, Antalya, 1998:248–250
2. MAKRIS TH, TSOUKALA C, KRESPI P, HATZIZACHARIAS A, GIALERAKI A, PAPARGYRIOU J ET AL. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thrombosis Research* 1997, 88:99–107
3. LIP GH, BLANN AD, JONES AF, LIP PL, BEEVERS DG. Relation of endothelium thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997, 80:1566–1571
4. LANDIN K, TENGBORN L, SMITH U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990, 227:273–278
5. PHILIPS G, JING T, RESNICK L, BARBAGALLO M, LARAGH J, SEALEY J. Sex hormones and haemostatic risk factors for coronary breast disease in men with hypertension. *J Hypertens* 1993, 11:699–792
6. LEE AJ, LOWE GD, WOODWARD M, PEDRO HT. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history. The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1995, 69:338–342
7. ENDRE T, MATTIASON J, BERNTOP E, BERGLUD G, HULTEN U. Coagulation and fibrinolytic factors in normotensive hypertension-prone men. *J Hypertens* 1996, 14:629–634
8. GIBLUM RF, MANKUC DM, FELDMAN JJ. Pulse rate coronary heart disease and death. The NHANES I Epidemiologic follow up study. *Am Heart J* 1991, 121:172–177
9. RIDKOV PM, HENNEKENS CH, STAMPER MJ, MANSON JE, VAUGHAN DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994, 343:940–943
10. ECAT. Angina Pectoris Study Group. ECAT Angina previous study. Baseline association of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina previous undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993, 14:8–17
11. BLANN AD. Von Willebrand Forcer and the endothelium in vascular disease. *Br J Biochem Sci* 1993, 50:125–134
12. BLANN A, NAQUIT T, WAITE M, MC COLLUM. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993, 7:107–111
13. MAKRIS TH, TSOUKALA C, ANASTASOPOULOU J, HATZIZACHARIAS C, VOTTEAS V, MANDALAKI T. Thrombomodulin and TFPI levels in patients with arterial hypertension. 14th Int Congr on Thrombosis, Montpellier 1996 (Abstract 524)
14. SCHVED JE, GIANCILI M. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. State of the art lectures, 16th Intern, Congress on Thrombosis, Porto, 2000:78–81
15. KLEESIEK K, SHMIDT M, GOTTING C, SCHWENZ B, LANGE S, MOLLER-BERGHAM G ET AL. The 536 C'-T Transition in the human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene is statistically associated with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999, 82:1–5
16. NORDELANG MOR, OMRİK P, LUNG JOHANSEN P. The Bergen blood pressure study prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Pressure* 1995, 22:4–16
17. MAKRIS TH, TSOUKALA C, KRESPI P, HATZIZACHARIAS A, GIALERAKI A, PAPARGYRIOU J ET AL. Haemostatic balance disorders pre-exist the established hypertension. *Thromb Haemost* 1999, 81:664–665

*Corresponding author:*

A. Tsoukala, 2nd Regional Blood Transfusion Center, "Laikon" General Hospital, 17 Ag. Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece