

## Διαταραχές του ινωδοϋτικού μηχανισμού σε ασθενείς με συγκεκαϋυμένη υπέρταση (masked hypertension)\*

**Ο. Παπαζάχου**  
**Θ. Μακρής**  
**Μ. Δασκαλάκη**  
**Δ. Παπαδόπουλος**  
**Π. Κρέσπη**  
**Α. Χατζηζαχαριάς**  
**Β. Βοττιάς**

Ιατρείο Υπέρτασης  
Καρδιολογικής Κλινικής  
Λαϊκού Νοσοκομείου  
Αθηνών

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή.** Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension-ΣΥ) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να εκτιμήσουμε την επίπτωση της ΣΥ σε παραμέτρους του αιμοστατικού μηχανισμού και να συγκρίνουμε τα ευρήματα με τα αντίστοιχα υγιών νορμοτασικών, ταυτόσημων ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τους υπόλοιπους πρωτεύοντες παράγοντες κινδύνου. **Μέθοδοι.** Μελετήθηκαν 130 (60Α, 70Γ) υγιείς εθελοντές, μέσης ηλικίας 45±6 έτη που είχαν τιμές ΑΠ στην κλινική <140/90 mmHg, σε διαδοχικές μετρήσεις. Ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ABPM, 24 άτομα (11Α, 13Γ) είχαν ΣΥ (μέση τιμή ημερήσιας συστολικής πίεσης >135 mmHg ή μέση τιμή ημερήσιας διαστολικής πίεσης >85 mmHg) και αποτέλεσαν την ομάδα Α, ενώ οι υπόλοιποι 106 υγιείς νορμοτασικοί (49 Α, 57Γ) την ομάδα Β. Στον πληθυσμό της μελέτης έγινε προσδιορισμός των επιπέδων του ινωδογόνου (Ι), της θρομβομοδουλίνης (ΘΜ), και του αντιγόνου του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1 Ag) και του αντιγόνου του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA Ag), (μέθοδος ELISA). **Αποτελέσματα.** Η ομάδα Α παρουσίασε σημαντικά αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (mg/dl) (305±48 vs 260±30 p<.01), θρομβομοδουλίνης (ng/ml) (25±8 vs 17±10, p<.01) PAI-1Ag (ng/ml) (7±0.6 vs 6.2±0,6, p<.001) και tPA-Ag (ng/ml) (8.9±1.2 vs 7.7±0.8, p<.001) συγκριτικά με την ομάδα Β. **Συμπέρασμα.** Τα συμπεράσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι τα άτομα με συγκεκαλυμμένη ΑΥ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, θρομβομοδουλίνης, PAI-1Ag και tPA-Ag συγκρινόμενα με υγιείς νορμοτασικούς. Η παρατήρηση αυτή ίσως να έχει προγνωστική σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με συγκεκαλυμμένη ΑΥ και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) αποκάλυψε τα τε-

\* Ανακοινώθηκε στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης της Ελληνικής Αντιυπερτασικής Εταιρείας που έγινε στη Θεσσαλονίκη, 1-3 Φεβρουαρίου 2007.

λευταία χρόνια δύο κατηγορίες ασθενών, πέραν των υπερτασικών και των νορμοτασικών: αυτούς με υπέρταση «λευκής μπλούζας» (White Coat Hypertension-WCH) και αυτούς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension-ΣΥ), όπως ονομάστηκε από τους Pickering και συν.<sup>1</sup>

Ενώ η υπέρταση λευκής μπλούζας έχει μελετηθεί εκτενώς, η ΣΥ είναι λιγότερο γνωστή αν και το ίδιο συχνή και με σαφώς επιβαρυνόμενη πρόγνωση, Ως συγκεκαλυμμένη υπέρταση ορίζουμε την ύπαρξη ΑΠ <140/90 στο ιατρείο και  $\geq$ 135/85 στην ABPM.<sup>2</sup> Στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 10% ενώ αντιπροσωπεύει περίπου το 1/3 του υπερτασικού πληθυσμού<sup>3,4</sup>.

Πιθανά αίτια εμφάνισής της είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση οινόπνεύματος και καφεΐνης και η αυξημένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας<sup>1,4</sup>.

Όσον αφορά στις κλινικές επιπτώσεις, οι ασθενείς με ΣΥ παρουσιάζουν βλάβη οργάνων στόχων, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιβαρυνόμενη πρόγνωση<sup>5-8</sup>.

Είναι γνωστό ότι η ΑΥ σχετίζεται με διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού και συγκεκριμένα με ενεργοποίηση θρομβογενετικών μηχανισμών<sup>9-12</sup>.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να ερευνήσουμε την πιθανότητα η συγκεκαλυμμένη υπέρταση να επηρεάζει τα επίπεδα δεικτών του αιμοστατικού/ινωδολυτικού μηχανισμού προδιορίζοντας τα επίπεδα των αντιγόνων του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1 Ag), του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA Ag), του ινωδογόνου(I) και της θρομβομοδουλίνης (ΘΜ), σε άτομα με συγκεκαλυμμένη υπέρταση και να συγκρίνουμε τα ευρήματα με αντίστοιχα υγιών νορμοτασικών, ταυτόσημων ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τους υπόλοιπους πρωτεύοντες παράγοντες κινδύνου .

Όσο μπορούμε να γνωρίζουμε δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία άλλη σχετική μελέτη.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήσαμε 130 υγιείς εθελοντές (60Α, 70Γ) μέσης ηλικίας  $45 \pm 6$  ετών που είχαν παραπεμφθεί στο ιατρείο υπέρτασης της κλινικής μας και είχαν τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) <140/90 σε συνεχείς μετρήσεις στο ιατρείο.

Η μελέτη είχε εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου μας και όλοι οι συμμε-

τέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Η μέτρηση της ΑΠ έγινε με τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση, σε ήσυχο δωμάτιο μετά από ανάπαυση τουλάχιστον 10 λεπτών. Η συστολική και η διαστολική πίεση μετρήθηκαν με υδραργυρικό μανόμετρο σύμφωνα με την 1<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> φάση των ήχων Korotkoff αντίστοιχα ακολουθώντας τις διεθνείς οδηγίες (JNC-7), σε τουλάχιστον τρεις διαφορετικές επισκέψεις και υπολογίστηκε η μέση τιμή των 3 μετρήσεων<sup>13</sup>.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) εντός ολίγων ημερών από τις μετρήσεις του ιατρείου με καταγραφέα SpaceLabs 90207. Οι ημερήσιες μετρήσεις (08: 00-22: 00) πραγματοποιούνταν ανά 20 λεπτά και οι νυκτερινές (22: 00-08: 00) ανά 40 λεπτά με τους συμμετέχοντες να καταγράφουν τη δραστηριότητα τους και τις ώρες του ύπνου. Ως συγκεκαλυμμένη υπέρταση ορίστηκε σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, ο συνδυασμός φυσιολογικής ΑΠ στο ιατρείο (<140/90 mmHg) και αυξημένης ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή (μέση ημερήσια συστολική ΑΠ  $\geq$ 35 mmHg ή ημερήσια διαστολική ΑΠ  $\geq$ 5 mmHg), ενώ ως νορμοτασικά ορίστηκαν τα άτομα που είχαν φυσιολογική ΑΠ τόσο στο ιατρείο (<40/90 mmHg) όσο και στην 24ωρη καταγραφή (ημερήσια ΑΠ <135/85 mmHg)<sup>2,13</sup>.

Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν έλαμβανε φαρμακευτική αγωγή και δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να έχουν φυσιολογικές ημερήσιες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης. Στον πληθυσμό της μελέτης είχε ζητηθεί να αποφύγει την έντονη φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα τουλάχιστον για 1 ώρα πριν την εξέταση. Η αιμοληψία έγινε μεταξύ 8<sup>η</sup>5-9<sup>η</sup>5 πρωινής ώρας για την αποφυγή της ημερήσιας διακύμανσης του PAI-1. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν νήστες τουλάχιστον για τις τελευταίες 12 ώρες.

Τα επίπεδα των PAI-1 Ag, tPA Ag και ΘΜ προσδιορίστηκαν με ανοσολογική μέθοδο ELISA (Diagnostica Stago, Asnieres, France). Τα επίπεδα του ινωδογόνου μετρήθηκαν με τη μέθοδο Claus. Τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων προσδιορίστηκαν με ενζυματική μέθοδο, ενώ τα επίπεδα της LDL-C υπολογίστηκαν με τον τύπο του Friedwald, καθώς κανείς από τους εξεταζόμενους δεν είχε επίπεδα τριγλυκεριδίων υψηλότερα των 400 mg/dl.

**Πίνακας 1.** Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων της μελέτης

	ΣΥ (n=24)	Νορμοτασικοί (n=106)	p
Ηλικία	46±7	44±6	NS
Φύλο (Α/Γ)	11/13	49/57	NS
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±2.1	25.5±2.4	NS
Καπνιστές	21%	19%	NS
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	125±8	124±7	NS
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	80±3	79±4	NS
Μέση ημερήσια ΣΑΠ (mmHg)	138±6	122±7	<0,01
Μέση ημερήσια ΔΑΠ (mmHg)	90±4	79±4	<0,01
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

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση  
NS: μη στατιστικά σημαντικό, ΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

### Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (SD).

Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Student's t-test. Τιμή του P <0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software).

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ABPM, 24 άτομα (11Α, 13Γ) είχαν συγκεκαλυμμένη υπέρταση, ποσοστό 18%. Τα άτομα αυτά αποτέλεσαν την ομάδα Α.

Οι υπόλοιποι 106 συμμετέχοντες (49Α, 57Γ) αποδείχθηκαν πραγματικά νορμοτασικοί και αποτέλεσαν την ομάδα Β.

Τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον πίνακα 1.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, το λιπιδαιμικό προφίλ, ούτε στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και κατανάλωσης αλκοόλ (ειδικό ερωτηματολόγιο).

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των παραμέτρων του αιμοστατικού μηχανισμού παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Η ομάδα Α παρουσίασε σημαντικά αυξημένα επίπεδα όλων των παραμέτρων: ινωδογόνου (mg/dl) (305±48 vs 260±30 p<.01), θρομβομοδουλίνης (ng/ml) (25±8 vs 17±10, p<.01), PAI-1Ag

**Πίνακας 2.** Παράμετροι του μηχανισμού πήξης/ινωδόλυσης στις δύο ομάδες

	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=106)	p
Ινωδογόνο (mg/dl)	305±48	260±30	p<.01
Θρομβομοδουλίνη (ng/ml)	25±8	17±10	p<.01
PAI-1Ag (ng/ml)	7±.0.6	6.2±0.6	p<.001
tPA-Ag (ng/ml)	8.9±1.2	7.7±0.8	p<.001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

(ng/ml) (7±.0.6 vs 6.2±0.6, p<.001) και tPA-Ag (ng/ml) (8.9±1.2 vs 7.7±0.8, p<.001) συγκριτικά με την ομάδα Β.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση της ΣΥ στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν 18%, εύρημα συμβατό με άλλων μελετών καθώς κυμαίνεται από 8-33% σε διάφορους πληθυσμούς<sup>5,6,14-17</sup>, και γύρω στο 20% σε πληθυσμούς παρόμοιους με τον αντίστοιχο της μελέτης μας<sup>5,17</sup>.

Το βασικό εύρημα της μελέτης μας ήταν η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων προθρομβωτικών δεικτών σε άτομα με συγκεκαλυμμένη υπέρταση.

Απ' ότι γνωρίζουμε δεν υπάρχουν άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία που να έχουν ερευνήσει ενδοθηλιακές, μεταβολικές ή αιμοστατικές/ινωδολυτικές παραμέτρους σε άτομα με ΣΥ.

Η ύπαρξη κατάστασης υπερπηκτικότητας στην υπέρταση έχει υποστηριχθεί από αρκετές με-

λέτες<sup>9-12,18,19</sup> και έχει δειχθεί ο ρόλος της ως προς την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Το tPA παράγεται στο ενδοθήλιο και προάγει την ινωδόλυση. Αυξημένα επίπεδα θεωρούνται δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο<sup>20, 21</sup> και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>22</sup>. Αν και θεωρητικά η αύξηση του θα έπρεπε να ευνοεί τη λύση του θρόμβου αυτό δεν συμβαίνει, μέσω άγνωστου μηχανισμού.

Αυξημένα επίπεδα του PAI-1 έχουν περιγραφεί στην αθηροσκλήρωση, αλλά ο παθοφυσιολογικός ρόλος του δεν έχει αποδειχθεί<sup>23</sup>.

Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 και tPA Ag στα άτομα με ΣΥ υποδεικνύουν την ύπαρξη μειωμένης ινωδολυτικής ικανότητας, και πιθανώς παίζουν ρόλο στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχει παρατηρηθεί στη ΣΥ. Αν και δεν υπάρχει σχετική βιβλιογραφία για τη ΣΥ, ανάλογα ευρήματα έχουν δημοσιευθεί για την ιδιοπαθή υπέρταση<sup>10,12</sup> και την υπέρταση «λευκής μπλούζας»<sup>24,25</sup>.

Το ινωδογόνο είναι βασικός παράγοντας της γλοιότητας του αίματος και του μηχανισμού πήξης. Παρουσιάζει συσχέτιση με την αθηρωματική διαδικασία<sup>26</sup>, την αρτηριακή υπέρταση<sup>12,27</sup> και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο.<sup>28-30</sup> Έχει επίσης μελετηθεί η σχέση του με την υπέρταση «λευκής μπλούζας», όπου βρίσκεται αυξημένο σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα<sup>24</sup>.

Η θρομβομοδουλίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων, και το σύμπλεγμά της με τη θρομβίνη, αφενός απενεργοποιεί τη θρομβίνη και αφετέρου ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C που έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Μετά από πρωτεολυτικό τεμαχισμό από την επιφάνεια του ενδοθηλίου, ανευρίσκεται στην κυκλοφορία στη διαλυτή μορφή της, η οποία έχει χαρακτηριστεί ως δείκτης βλάβης του ενδοθηλίου<sup>31,32</sup>. Στις μελέτες υπάρχει διαφωνία ως προς το ρόλο της ΘΜ στην αθηρωμάτωση. Άλλες δείχνουν θετική συσχέτιση με στεφανιαία νόσο<sup>33,34</sup> ενώ άλλες (λιγότερες) όχι<sup>21</sup>.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα προηγούμενων μελετών που δείχνουν αύξηση των επιπέδων της ΘΜ στην εγκατεστημένη υπέρταση<sup>35,36</sup> και την υπέρταση «λευκής μπλούζας», και υποδεικνύουν ότι ακόμη και η συγκεκαλυμμένη υπέρταση προκαλεί βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου.

Όλο και περισσότερα στοιχεία από τη βιβλιο-

γραφία αποδεικνύουν ότι ένα ποσοστό της επίδρασης της υπέρτασης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης προθρομβωτικών μηχανισμών και όχι μόνο με απευθείας βλάβη στα αγγεία. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες που αποκάλυψαν δυσλειτουργία του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης σε προϋπερτασικά άτομα καθώς και σε νορμοτασικούς απογόνους υπερτασικών ασθενών<sup>37-39</sup>. Σε αυτή την κατεύθυνση κινούνται και τα δικά μας ευρήματα. Η αύξηση των PAI-1 και tPA Ag, του ινωδογόνου και της θρομβομοδουλίνης δείχνουν ότι τα άτομα με ΣΥ παρουσιάζουν τάση υπερπηκτικότητας και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

Αν και το φαινόμενο της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης δεν έχει μελετηθεί όσο το αντίστροφο του δηλ. της υπέρτασης «λευκής μπλούζας», κάποιες έρευνες έχουν αποκαλύψει τη σοβαρότητά του αποδεικνύοντας βλάβες σε όργανα στόχους, όπως υπερχολερυθρία της αρ. κοιλίας και πάχυνση των τοιχωμάτων της καρωτίδας<sup>5,6</sup> αλλά και επιβαρυνμένη πρόγνωση όσον αφορά στη θνησιμότητα<sup>7</sup> και τα καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>8</sup>. Τα ευρήματα της μελέτης μας συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι τα άτομα με ΣΥ βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιπλέον παρέχουν έναν πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που εξηγεί την κλινική τους πορεία.

Η ιδιαιτερότητα του φαινομένου έγκειται και στη δυσκολία της διάγνωσής του μια που οι τιμές της ΑΠ στις μετρήσεις ιατρείου είναι φυσιολογικές και η διάγνωση τίθεται μόνο με ABPM. Έστω και αν δεχθούμε τις πιο μετριοπαθείς εκτιμήσεις για την επίπτωση της ΣΥ, πρόκειται για μια σημαντική μερίδα του πληθυσμού που βρίσκεται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο χωρίς να το γνωρίζει. Έτσι πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία για έλεγχο με ABPM σε ομάδες πληθυσμού όπως νέοι άνδρες, καπνιστές, διαβητικοί, προϋπερτασικοί ή με οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία και νεφροπαθείς (ομάδες αυξημένου κινδύνου).

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι τα άτομα με συγκεκαλυμμένη ΑΥ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, θρομβομοδουλίνης, PAI-1Ag και tPA-Ag συγκρινόμενα με υγιείς νορμοτασικούς. Η προθρομβωτική αυτή κατάσταση ίσως να έχει προγνωστική σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με συγκεκαλυμμένη ΑΥ και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

## SUMMARY

**Papazachou O, Makris Th, Daskalaki M, Papadopoulos D, Krespi P, Hatzizacharias A, Votteas V. Haemostasis balance disorders in patients with masked hypertension. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 143-148.**

**Introduction:** 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. **Material-methods:** 130 (60 M, 70 F) healthy subjects mean age  $45 \pm 6$  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 (11M, 13 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 (49 M, 57 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 (Elisa method). **Results:** Group A showed significantly higher levels of fibrinogen (mg/dl) ( $305 \pm 48$  vs  $260 \pm 30$   $p < .01$ ), thrombomodulin (ng/ml) ( $25 \pm 8$  vs  $17 \pm 10$ ,  $p < .01$ ) PAI-1Ag (ng/ml) ( $7 \pm 0.6$  vs  $6.2 \pm 0.6$ ,  $p < .001$ ) and tPA-Ag (ng/ml) ( $8.9 \pm 1.2$  vs  $7.7 \pm 0.8$ ,  $p < .001$ ) compared to group B. **Conclusions:** Our findings suggest that subjects with masked hypertension have significantly higher fibrinogen, thrombomodulin, PAI-1Ag and tPA-Ag plasma levels compared to healthy individuals. This observation may have prognostic significance for future cardiovascular events in subjects with masked hypertension and needs further investigation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6): 795-6.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
- Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. On behalf of the ANBP2 Management Committee and Investigators, Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639-644.
- Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004; 9(6): 297-9
- Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564-572.
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] study). *Circulation* 2001; 104: 1385-1392.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension *AJH* 2005; 18: 1422-1428.
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 508-15.
- 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: 1566-1571.
- 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: 349-356.
- 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.
- Makris T, Tsoukala C, Krespi P, et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thromb Res* 1997; 88: 99-107.
- Chobanian Av, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: Hypertension 2003; 42: 1206-1252.
- Longo D, Dorigatti F, Palatini P. Masked hypertension in adults. *Blood Press Monit* 2005; 10(6): 307-10.
- Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45(4): 493-8.
- Belkic KL, Schnall PL, Landsbergis PA, Schwartz GE, et al. Hypertension at the work place: an occult disease? *Adv Psychosom Med* 2001; 22: 116-138.
- Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9: 533-540.
- Poli KA, Tofler GH, Larson MG, et al. Association of Blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham Offspring population. *Circulation* 2000; 101: 264-269.
- Junker R, Heinrich J, Schulte H, et al. Hemostasis in hypertensive and normotensive men: results of the PROCAM study. *J Hypertens* 1998; 16(7): 917-23.
- ECAT Angina Pectoris Study Group. ECAT Angina pectoris study: Baseline associations of haemostatic fac-

- ctors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3.000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
21. *Schumacher A, Seljeflot I, Sommervoll L, et al.* Increased levels of endothelial haemostatic markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Res.* 2002; 105: 25-31.
  22. *Ridkov PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan OE.* Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-943.
  23. *Dawson S, Henney A.* The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis* 1992; 95: 105-117.
  24. *Makris T, Stavroulakis G, Papadopoulos D, et al.* White coat hypertension and haemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(2): 137-41.
  25. *Coban E, Ozdogan M.* The plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 in subjects with white coat hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 541-544.
  26. *Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G.* Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation* 2000 Feb 22; 101(7): 744-50.
  27. *Lip GYH, Blann AD, Jones AF, et al.* Relation of endothelium, thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566-71.
  28. *Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, et al.* Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 55-62.
  29. *FoIsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al.* Prospective study of hemostatic factors and risk of coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1102-8.
  30. *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: 533-537.
  31. *Ishii H, Uchiyama H, Kazama M.* Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991; 65: 618-623.
  32. *Seigneur M, Dufourcq P, Conri C, et al.* Plasma thrombomodulin: new approach of endothelial damage. *Int Angiol* 1993; 12: 355-359.
  33. *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: 916-921.
  34. *Wisniewska E, Wodynska T, Kulwas A, et al.* Thrombomodulin - endothelial thrombin receptor in blood of patients with unstable angina pectoris. *Med Sci Monit* 2001; 7(2): 256-259.
  35. *Makris T.* Thrombomodulin levels in patients with arterial hypertension. *Am J Med* 1997; 103: 331-332.
  36. *Dohi Y, Ohashi M, Sugiyama M, et al.* Circulating thrombomodulin levels are related to latent progression of atherosclerosis in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26: 479-483.
  37. *Endre T, Mattiason I, Berntorp E, Berglund G, Hulten L.* Coagulation and fibrinolytic factors in normotensive hypertensive prone men. *J Hypertens* 1996; 14: 629-634.
  38. *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: 664-665.
  39. *Makris T, Stavroulakis G, Dafni U, et al.* ACE DD genotype is associated with haemostasis balance disturbances reflecting hypocoagulability and endothelial dysfunction in untreated hypertensives. *Am Heart J* 2000; 140: 760-765.