

Ο ρόλος των γενετικών ανωμαλιών στην αιμοστατική ισορροπία ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

ΣΚΟΠΟΣ Είναι αποδεκτό ότι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο εκτός από την αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συνοδεύεται από ανατομικές, λειτουργικές, μεταβολικές και αιμοστατικές διαταραχές. Φαίνεται επίσης, ότι διάφορες γενετικές ανωμαλίες συμβάλλουν στη διαταραχή της ισορροπίας των μηχανισμών πήξης/ινωδόλυσης. Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστώσουμε αν η ύπαρξη γενετικών διαταραχών επιδρά στις διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας σε υπέρτασικούς ασθενείς. Ο πολυμορφισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) φαίνεται να συνδέεται με διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας. **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ** Σε 104 μη υποβαλλόμενους σε θεραπεία υπέρτασικούς ασθενείς εξετάστηκαν: ενεργοποιητής του πλάσμινογόνου-1 (PAI-1), αντιγόνο του ιστικού ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (tPA-Ag), ινωδογόνο, D-διμερή και παράγοντας von Willebrand (vWF). Επίσης προσδιορίστηκε ο γονότυπος του γονιδίου ACE (μέθοδος PCR) και οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν, σύμφωνα με τα παρατηρηθέντα αλληλίου, ως deletion/deletion (DD), insertion/insertion (II), or insertion/deletion (ID). Επιπλέον, στον παραπάνω πληθυσμό μελετήσαμε τη μετάλλαξη του FV 1691 G-A και τη συγκρίναμε με τον επιπολασμό αυτής σε συγκρίσιμο πληθυσμό αιμοδοτών. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Διαπιστώσαμε ότι σε υπέρτασικούς ο γονότυπος DD σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, PAI-1, tPA, παράγοντα von Willebrand (vWF) και D-dimer σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα υπέρτασικών με γονότυπους ID και II (340,7±53 έναντι 295,7±49,7 και 300,9±36,8 mg/dL, P<0,0002, 15,4±11,7 έναντι 9±6,5 και 8,8±3,1 ng/mL, P<0,012, 11,8±6,2 έναντι 7,5±2,7 και 7,7±2,3 ng/mL, P<0,0001, 140±44,5 έναντι 102±31 και 109,6±24,7%, P<0,0004, 371,2±73,6 έναντι 249±88,8 και 234,8±86,5 ng/mL, P<0,0001, αντίστοιχα). Η μετάλλαξη του παράγοντα V (FV Q506), σε συνδυασμό με την αυξημένη αντίσταση στην πρωτεΐνη C (APC-R) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων. Υπάρχουν όμως βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι οι συγκεκριμένες διαταραχές μπορεί να είναι υπεύθυνες και για την εμφάνιση αρτηριακών θρομβώσεων. Μελετήσαμε 104 υπέρτασικούς και διαπιστώσαμε ότι η συχνότητα της μετάλλαξης ήταν αυξημένη. Τα παραπάνω ευρήματα είναι ενδεικτικά και επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση υπάρχουν γενετικές ανωμαλίες οι οποίες διαταράσσουν την αιμοστατική ισορροπία και συνδέονται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σ' αυτή την ομάδα ασθενών.

Η αρτηριακή υπέρταση, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το λιπιδικό αποτύπωμα (profile), η παχυσαρκία, το κάπνισμα και ο διαβήτης, αποτελεί έναν από τους ευρέως αποδεκτούς παράγοντες για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και κατ' επέκταση μείζο-

να παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά επεισόδια. Η αρτηριακή υπέρταση συνοδεύεται επίσης από διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού.¹ Η διαταραχή της αιμοστατικής ισορροπίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικά ε-

Α. Γιαθεράκη,¹
Θ. Μακρής,²
Α. Χατζηζαχαριάς,²
Κ. Τσουκαλιά,¹
Δ. Ξάνθης,²
Π. Κρέσπη,²
Β. Βοττιάς,²
Μ. Κυριακίδης,²
Τ. Μανδαλάκη¹

¹2ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας
Αιμορροφιλικών
²Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»

Genetic abnormalities related
to the hemostatic balance
of hypertensive patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμοστατική ισορροπία
Αρτηριακή υπέρταση
FV 1691G-A
Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης

πεισόδια. Επιπλέον, σύμφωνα με τη θεωρία για την αθηρωμάτωση, ως απάντηση σε βλάβη, μεταβολές σε ενδοθηλιακούς δείκτες μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση θρομβωτικής νόσου ή θρομβοφιλικής διάθεσης.² Πολλές εργασίες αφορούν στη σχέση μεταξύ αφενός παραγόντων πήξης και αφετέρου γενετικών δεικτών σε ασθενείς με αθηρωμάτωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια και στεφανιαία νόσο. Όμως, ελάχιστες εργασίες αφορούν σε ασυμπτωματικούς υπερτασικούς ασθενείς.

Σκοπός της μελέτης είναι η διαπίστωση τυχόν ύπαρξης γενετικών διαταραχών που να συσχετίζονται με ήδη διαπιστωμένες διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας σε υπερτασικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν ο πολυμορφισμός D/I του γονιδίου του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE), που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και η μετάλλαξη FV 1691 G-A, που επίσης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης.

Ο διμορφισμός προσθήκη/έλλειψη (D/I) στο εσώνιο 16 του ACE επηρεάζει τη δραστικότητα του ACE στους ιστούς και στην κυκλοφορία με τρόπο ώστε τα άτομα με τον απλότυπο DD να έχουν υψηλότερα επίπεδα ενζύμου.³ Πολλές εργασίες σχετίζουν τον απλότυπο DD με αυξημένη πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ αρκετές εργασίες δεν συνδέουν τον ανωτέρω απλότυπο με την έκταση της αρτηριακής νόσου.^{4,5}

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα υποστηρίζουν μια πιθανή εμπλοκή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε μηχανισμούς που περιλαμβάνουν αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας, εξέλκωση και θρόμβωση. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης είναι επίσης γνωστό ότι συνδέεται και με τον ινωδολυτικό μηχανισμό.⁶ Στη μελέτη ανιχνεύτηκε η πιθανότητα ο διμορφισμός I/D του ACE να σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα προπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων (Fg, PAI-1, t-PA, D-dimer), καθώς επίσης και με δείκτες βλάβης ενδοθηλιακών κυττάρων (VWF) σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Επιπλέον, υπολογίστηκε η συχνότητα του FV 1691 G-A στην ίδια ομάδα ασθενών, με στόχο να αξιολογηθεί η πιθανή εμπλοκή της μετάλλαξης στην εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών της υπέρτασης.

Η μετάλλαξη G-A στη θέση 1691 του γονιδίου που κωδικοποιεί τον παράγοντα V της πήξης οδηγεί σε αντικατάσταση της Arg με Gln στο αμινοξύ 509, όπου βρίσκεται η θέση δράσης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC). Η ανωτέρω μετάλλαξη οδηγεί σε μειωμένη αποδόμηση του FVa από την APC με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και συνεπώς υπερπηκτικότητα. Η ετεροζυγωτία G/A στη μετάλλαξη οδηγεί σε αυ-

ξημένο κίνδυνο (5–10 φορές) εμφάνισης θρόμβωσης.⁷ Αν και υπάρχει πληθώρα εργασιών που αποδεικνύουν την άμεση σχέση μεταξύ FV 1691 G-A μετάλλαξης και φλεβικής θρόμβωσης, η σχέση της ανωτέρω μετάλλαξης με την αρτηριακή θρόμβωση (στεφανιαία ή καρδιαγγειακή) δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.⁸

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ελέγχθηκαν 104 Έλληνες ασθενείς (57 γυναίκες, 47 άνδρες) ηλικίας 51–65 ετών, που παρακολουθούνται στο Υπερτασικό Ιατρείο της Καρδιολογικής Κλινικής του ΠΓΝΑ «Λαϊκό». Η διάγνωση υπέρτασης τέθηκε όταν η συστολική πίεση (SBP) ήταν >140 mmHg ή και η διαστολική πίεση (DBP) >90 mmHg σε τρεις τουλάχιστον διαφορετικές επισκέψεις στο ιατρείο (όλες οι μετρήσεις έγιναν από το ίδιο εκπαιδευμένο άτομο). Κανείς ασθενής δεν είχε λάβει αντιυπερτασική θεραπεία. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο, δευτεροπαθή υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική νόσο. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε από το πηλίκο βάρους/(ύψος)² (kg/m²). Η αιμοληψία έγινε στις 8–9 π.μ., σε νηστικά άτομα, που είχαν αποφύγει σωματική άσκηση την προηγούμενη ημέρα σύμφωνα με το πρωτόκολλο ECAT (European Concerted Action on Thrombosis).⁹

Παράλληλα ελέγχθηκαν 120 υγιή άτομα ως μάρτυρες, τα στοιχεία των οποίων (ηλικία, κατάσταση υγείας, κάπνισμα, BMI, διατροφικές συνήθειες) ήταν ταυτόσημα με τον προς μελέτη πληθυσμό.

Τα επίπεδα PAI-1, t-PA Ag, VWF και D-διμερή υπολογίστηκαν με ανοσοενzymική μέθοδο και εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια (Stago Diagnostica). Τα επίπεδα ινωδογόνου (Fb) προσδιορίστηκαν με την βιολογική τεχνική κατά Clauss.

Ο διμορφισμός του ACE ανιχνεύτηκε σε δείγματα με εκλεκτικό πολλαπλασιασμό τμήματος του εσωνίου 16, όπου περιέχεται ο διμορφισμός, σύμφωνα με τη μέθοδο Turet et al.³ Οι ακολουθίες των εκκινητών ήταν 5' CTGGAGACCACTC-CAT CCTTCT 3' και 5' GATGTGGCCATCACATTCGTCA-GAGAT 3' και οι συνθήκες PCR: 95 °C 4 min (94 °C 1 min, 58 °C 1 min, 72 °C 2 min)×30 κύκλοι, 72 °C 3 min. Η τελική ανίχνευση της παρουσίας των τμημάτων 490 bp (I) και 190 bp (D) γίνεται μετά από ηλεκτροφόρηση σε ηλεκτρική αγαρόζη και χρώση με βρωμιούχο αιθίδιο.

Η μετάλλαξη FV 1691 G-A ταυτοποιήθηκε με τεχνική εκλεκτικού πολυμερισμού (Bertina et al)⁷ της περιοχής 267 βάσεων που περικλείει τη μετάλλαξη. Οι εκκινητές ήταν 5' TGC-CCAGTGCTTAACAACAAGACCA 3' και 5' CTTGAAG-GAAATG CCCCATTA 3' και οι συνθήκες της PCR: 5 °C 4 min (92 °C 1 min, 58 °C 1 min, 72 °C 3 min)×35 κύκλοι 72 °C 3 min.¹⁰

Το προϊόν της PCR κατεργάζεται στη συνέχεια με την περιοριστική ενδονουκλεάση MnlI. Το προϊόν της πέψης ηλεκτροφορείται σε ηλεκτρική αγαρόζη και φωτογραφίζεται μετά από χρώση με βρωμιούχο αιθίδιο. Το αποτύπωμα του υγιούς αλληλόμορ-

φου αποδίδει κλάσματα μήκους 37,67 και 163 bp, ενώ του μεταλλαγμένου 200 και 67 bp.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 104 υπερτασικούς ασθενείς 42 (40,4%) εμφάνισαν τον απλότυπο DD (ομάδα A), 30 (28,8%) τον απλότυπο ID (ομάδα B) και 32 (30,8%) τον απλότυπο II (ομάδα Γ), ενώ στο γενικό πληθυσμό τα ποσοστά είναι 44%, 42%, 14% (πίν. 1), αντίστοιχα. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πληθυσμών ως προς τη συχνότητα του DD.

Οι τιμές των παραμέτρων της αιμοστατικής ισορροπίας για κάθε υποομάδα ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Παρατηρείται ότι οι τιμές του PAI-I, tPA Ag, VWF, Fb και D-διμερή ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα DD ασθενών, σε σχέση με τις ομάδες ID ή II (Kruskal Wallis P:0,012, 0,0001, 0,0004, 0,0002 και 0,0001, αντίστοιχα). Μετά την εφαρμογή πολυπαραγοντικής μελέτης στην οποία συνηπολογίστηκαν τα επίπεδα κολινστερόλης, το κάπνισμα και οι λιποπρωτεΐνες LDL (προσωπικά δεδομένα υπό δημοσίευση) βρέθηκε ότι ο απλότυπος DD είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που προδιαθέτει σε υψηλά επίπεδα PAI-1, t-PA, D-διμερή, VWF και ινωδογόνου.

Αναφορικά με τη μετάλλαξη FV 1691 G-A, η συχνότητα στον υγιή πληθυσμό είναι 8%, ενώ στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών υπολογίστηκε σε 13,75%.

Πίνακας 1. Συχνότητες των απλοτύπων DD, ID και II σε πληθυσμό υγιών και υπερτασικών.

	DD%	ID%	II%
Γενικός πληθυσμός (n=120)	40	29	31
Υπερτασικοί ασθενείς (n=104)	44	42	14

Πίνακας 2. Αποτελέσματα τιμών αιμόστασης στις ομάδες DD, ID και II.

	DD (n=42)	ID (n=30)	II (n=32)
Ινωδογόνο (mg/dL)	340,7±53	295,7±49,7	300,9±36,8
PAI-1 (IU/mL)	15,4±11,7	9,0±6,5	8,8±3,1
tPA-Ag (ng/mL)	11,8±6,2	7,5±2,7	7,7±2,3
vWF (%)	140±44,5	102±31	109,6±24,7
D-διμερή (ΦT<400 ng/mL)	371,2±73,6	249±88,8	234,8±86,5
Ινωδογόνο	A-B: P<0,0002	A-Γ: P<0,001	B-Γ: P=NS
PAI-1	A-B: P<0,012	A-Γ: P<0,001	B-Γ: P=NS
t-PA-Ag	A-B: P<0,0001	A-Γ: P<0,0001	B-Γ: P=NS
vWF	A-B: P<0,0004	A-Γ: P<0,0001	B-Γ: P=NS
D-διμερή	A-B: P<0,0001	A-Γ: P<0,0001	B-Γ: P=NS

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε τα επίπεδα Fb στο πλάσμα, PAI-1, tPA, D-διμερή και ο παράγοντας VW βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με απλότυπο DD, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα στους ασθενείς με απλότυπο ID ή II. Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα της βιβλιογραφίας εμφανίζουν σκεπτικισμό,⁵ φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο διμορφισμό και στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹¹ Τα δεδομένα συγκλίνουν υπέρ της άποψης ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο D αλληλόμορφο και στη διαδικασία που οδηγεί σε αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση.¹¹ Φαίνεται ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης επηρεάζει την ινωδολυτική ισορροπία, αφού η αγγειοτασίνη II αυξάνει την έκφραση του PAI-1, ενώ η αποικοδόμηση της βραδυκινίνης από το ACE αναστέλλει την ενδοθηλιακή παραγωγή t-PA.⁶ Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του PAI-1 και του tPA Ag βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στους υπερτασικούς με απλότυπο DD σε σχέση με τους ασθενείς με ID ή II, ακόμα και μετά από συνηπολογισμό άλλων παραμέτρων. Το ανωτέρω δεδομένο οδηγεί στην υπόθεση ότι στον πληθυσμό των υπό μελέτη υπερτασικών, ο απλότυπος DD σχετίζεται με μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα, που δυνητικά συνεισφέρει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σ' αυτή την ομάδα ασθενών.

Επιπλέον, στους υπερτασικούς με τον απλότυπο DD προσδιορίστηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VWF, σε σχέση με τους ασθενείς ID ή II. Ο παράγοντας VW είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμμετέχει στην προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Έχει ήδη δείξει ότι αυξημένα επίπεδα VWF στο πλάσμα όχι μόνο αντανακλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αλλά έχουν επίσης προγνωστική αξία σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση.¹² Επίσης, είναι γνωστό ότι η υπέρταση συχνά σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που υποδεικνύεται από υψηλά επίπεδα VWF. Το ανωτέρω εύρημα, στην παρούσα μελέτη, είναι περισσότερο εμφανές στα άτομα με απλότυπο DD, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία.¹³

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η ενδοθηλιακή βλάβη είναι μεγαλύτερη στους υπερτασικούς DD, γεγονός που πιθανόν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό το αποτέλεσμα δεν είναι ακόμα κατανοητός, αλλά πιθανολογείται ότι ο απλότυπος DD που συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα ενζύμου ACE στην κυκλοφορία συνεισφέρει σε πρωτεολυτική ενεργοποίηση.

ηση της αγγειοτασίνης II και απενεργοποίηση της βραδυκινίνης που επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου.¹⁴

Στην παρούσα μελέτη ο απλότυπος DD σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και D-διμερή σε σχέση με τους ασθενείς ID ή II. Το ινωδογόνο αποτελεί αφενός βασικό καθοριστή της ρευστότητας του αίματος και αφετέρου εμπλέκεται στο μηχανισμό της αιμόστασης. Τα D-διμερή αποτελούν δείκτη τρέχουσας διαδικασίας παραγωγής και αυξημένης διάσπασης του ινώδους. Η αύξηση αυτών των δεικτών στους ασθενείς DD αποτελεί πιθανή ένδειξη προθρομβωτικής κατάστασης.

Συμπερασματικά, στην ανωτέρω ομάδα υπερτασικών ασθενών φαίνεται ότι ο απλότυπος DD σχετίζεται με αυξημένη προθρομβωτική διάθεση και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα. Τέλος, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, αν και η συχνότητα της μετάλλαξης FV 1691 G-A στον πληθυσμό των υπερτασικών δεν είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό της χώρας μας, παρατηρείται σαφής αύξηση (13,8%, έναντι 8,0%). Τα αποτελέσματα συνηγορούν στην πρόταση ότι ο καθορισμός του απλότυπου του ACE και του FV 1691 GA στους υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να προσφέρει πρόσθετα στοιχεία για την πιθανότητα να αψαπύξουν καρδιαγγειακές επιπλοκές.

ABSTRACT

Genetic abnormalities related to the hemostatic balance of hypertensive patients

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

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):119–123

OBJECTIVE Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism has been associated with an increased incidence of myocardial infarction. Recent studies have investigated a potential influence of ACE gene polymorphism on fibrinolysis or endothelial function. It has been previously established that essential hypertension is accompanied by endothelial dysfunction and fibrinolytic balance disorders. The aim of our study was to study the relation between ACE gene polymorphism and fibrinolytic/hemostatic as well as endothelial cell damage markers in hypertensive patients and to determine the prevalence of FV 1691 G-A mutation, known to be involved in thrombosis in the same population. **METHOD** The following parameters were evaluated in 104 previously untreated hypertensives: plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator antigen (tPA-Ag), fibrinogen, D-dimer and von Willebrand factor (vWF). The genotype of the ACE gene was also determined (PCR method) and patients were characterised according to the observed alleles as deletion/deletion (DD), insertion/insertion (II), or insertion/deletion (ID). Moreover FV 1691 G-A mutation was studied in the above population and compared to its prevalence in a matched blood donor group. **RESULTS** Those with DD genotype (n=42) had significantly higher plasma levels of PAI-1 Ag (P=0.012), tPA-Ag (P=0.0001), fibrinogen (P=0.0002), D-dimer (P=0.0001) and vWF (P=0.0004) compared to ID (n=30) or II (n=32) genotypes. The ACE gene genotypes appeared to be significant predictors for plasma PAI-1 Ag, tPA-Ag, fibrinogen, D-dimer and vWF even after adjustment with age, gender, BMI, triglycerides, cholesterol and blood pressure. Additionally, FV 1691 G-A, although not statistically significant, seems to be more prevalent in hypertensives. **CONCLUSIONS** Our findings suggest that ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial damage in untreated hypertensives.

Key words: Angiotensin converting enzyme, Arterial hypertension, FV 1691 G-A, Hemostatic balance

Βιβλιογραφία

1. MAKRIS TH, TSOUKALA C, KRESPI P, HATZIZACHARIAS A, GIALERAKI A, PARGYRIOU J ET AL. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension: *Thromb Res* 1997, 88:99–107
2. MANDALAKI-YANITSIOTI T. Haemostasis balance in essential hypertension In: Ulutin D (ed) Lectures 15th Int. Congr. Thrombosis Antalya, 1998:248–250
3. TIRET L, RIGAT B, VISVIKIS S ET AL. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the ACE gene controls plasma levels. *Am J Hum Genet* 1992, 1:197–205
4. CAMBIEN F, POIRIER O, BARD JM, BARD L, LECERF L, EVANS A ET AL. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992, 359:641–644
5. AGERHOLM-LARSEN B, NORDESTGAARD B, STEFFENSEN R, SORENSEN T, JENSEN G, HANSEN A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10.150 individuals. *Circulation* 1997, 95:2358–2367
6. VAUGHAN DE. Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 1998, 19(Suppl G): G9–G12
7. BERTINA R. M, KOELEMAN BPC, KOSTER T, ROSENDAAL F. R, DIRVEY R. J, RONDE H DE ET AL. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994, 369:64–67
8. MaRZ W, SENDEWITZ H, WINKELMANN B, CLEN M, NAUCK M, WIH I. Mutation in coagulation FV associated with resistance to activated protein C in patient with coronary artery disease. *Lancet*, 1995:345–526
9. ASSAY PROCEDURES ECAT No 2. *European Concerted Action on Thrombosis*, October 1984
10. CHAIDA C, GIALERAKI A, TSOUKALA C, MANDALAKI T. Prevalence of the FVQ506 mutation in the Hellenic population. *Thromb Haemost* 1996, 76:127
11. LUDWIG E, CORNELI PS, ANDERSON JL, MARSHALL HW, LALOUEL JM, WARD RH. ACE gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation* 1995, 91:2120–2124
12. BLANN A, McCOLLUM CN. Von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994, 8:10–15
13. PERTICONE F, CEVAVOLO R, MAIO R, VENTURA G, ZINGONE A, PEROTTI N ET AL. ACE gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31:900–905
14. MALIK FS, LAVIE CJ, MEHRA MR, MILANI RV, RE RN. Renin angiotensin system. Genes to bedside. *Am Heart J* 1997, 134:514–526

Corresponding author:

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