



* Η αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη: Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας

Ο. Παπαζάχου¹

Ν. Παναγοπούλου¹

Ι. Δήμα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση περίπου 10%. Με προεξάρχουσα την προεκλαμψία αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα ώστε να διατηρηθεί η αυξημένη καρδιακή παροχή που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Στις υπερτασικές κυήσεις η μεγάλη αύξηση του όγκου αίματος σε συνδυασμό με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων επιφέρει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο όπως αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και της διαμέτρου και του όγκου του αριστερού κόλπου, και τελικά συγκεντρική υπερτροφία. Η πρωιμότερη και συχνότερη διαταραχή είναι η επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας με ένα ποσοστό 30%-40% των περιπτώσεων με προεκλαμψία να πληροί τα κριτήρια διαστολικής δυσλειτουργίας.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι φυσιολογικά στις νορμοτασικές κυήσεις με μια σχετικά μεγαλύτερη τιμή στο πρώτο τρίμηνο που μετά υποχωρεί. Αντίθετα στις υπερτασικές κυήσεις και κυρίως στην προεκλαμψία τα επίπεδα είναι χαμηλά στο πρώτο τρίμηνο και αυξάνονται αργότερα. Η αύξηση είναι ανάλογη της βαρύτητας της υπερτασικής διαταραχής και συσχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις για τη μητέρα και το νεογνό. Λίγα, προς το παρόν, δεδομένα δείχνουν συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας με τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς και προγνωστική αξία μειωμένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων και διαστολικής δυσλειτουργίας στο πρώτο τρίμηνο για εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην εγκυμοσύνη.

Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να συμβάλουν στην έγκαιρη διάγνωση και ετοιμότητα στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και αποφυγή των επιπλοκών της, χρήζουν όμως περαιτέρω διερεύνησης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, νατριουρητικά πεπτίδια, διαστολική δυσλειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση περίπου 10%. Αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας^{1,2} και νοσηρό-

τητας που οφείλονται κυρίως στις επιπλεγμένες υπερτασικές διαταραχές, δηλαδή την προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP και την εκλαμψία. Οι επιπτώσεις τους περιλαμβάνουν διαταραχές πηκτικότητας και αιμορραγία, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, νευρολογικές διατα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου • Πλάτεια Έλενας Βενιζέλου 2 • Τ.Κ. 11521, Αθήνα • Τηλ.: 6944640290 • E-mail: ranpapaza@yahoo.gr

ραχές αλλά και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα της μητέρας³.

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στις υπερτασικές κήσεις η μεγάλη αύξηση του όγκου αίματος σε συνδυασμό με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, σε αντίθεση με τη μείωση που παρατηρείται στις νορμοτασικές κήσεις, επιφέρει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο όπως αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και της διαμέτρου και του όγκου του αριστερού κόλπου καθώς και επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας⁴⁻⁵. Μερικές φορές η εγκυμοσύνη περιγράφεται ως η «δοκιμασία κόπωσης της φύσης», αφού σε κάποιες γυναίκες αυτές οι αιμοδυναμικές αλλαγές μπορεί να φέρουν στην επιφάνεια μια υποκείμενη, σιωπηρή παθολογία⁶.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι φυσιολογικά στις νορμοτασικές κήσεις με μια σχετικά μεγαλύτερη τιμή στο πρώτο τρίμηνο που μετά υποχωρεί⁷, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξησή τους στις υπερτασικές κήσεις και ιδίως σε εκείνες που επιπλέκονται με προεκλαμψία⁸⁻⁹.

Η συσχέτιση των δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας και νατριουρητικών πεπτιδίων σε υπερτασικές κήσεις αλλά και η προγνωστική τους αξία για επιπλοκές όπως η προεκλαμψία δεν έχουν πλήρως μελετηθεί.

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα⁴. Η καρδιακή παροχή αυξάνεται σημαντικά καθ' όλη την εγκυμοσύνη¹⁰, λόγω αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου και μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων. Η αύξηση της καρδιακής παροχής στην 24^η εβδομάδα μπορεί να φθάσει το 45% σε μια φυσιολογική μονήρη εγκυμοσύνη. Η καρδιακή παροχή σε δίδυμη κήση αυξάνεται κατά 15% σε σχέση με τη μονήρη¹¹. Η μέγιστη αύξηση της καρδιακής παροχής συμβαίνει κατά τον τοκετό και αμέσως μετά και φθάνει στο 60%-80% σε σύγκριση με τα προ της έναρξης του τοκετού επίπεδα¹². Αυτό συμβαίνει λόγω αυξημένης καρδιακής συχνότητας και προόρτου που σχετίζονται με τον πόνο των ωδίνων, λόγω αυξημένων κατεχολαμινών και λόγω αυτομετάγγισης 300-500 ml αίματος από τη μήτρα στη συστηματική κυκλοφορία μετά από κάθε ωδίνη¹³.

Στην αύξηση της καρδιακής παροχής στην εγκυμοσύνη συμβάλλουν τρεις παράγοντες:

- Η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου που οφείλεται σε αύξηση του όγκου πλάσματος κατά περίπου 45% αλλά και αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι αναλογικά μικρότερη από αυτή του πλάσματος και έτσι δημιουργεί τη «φυσιολογική αναιμία» της κήσης λόγω αιμοαραίωσης^{11, 14, 15}.
- Η αύξηση του όγκου παλμού που συμβαίνει νωρίς στην κήση¹⁶.
- Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 20%-25%, αργότερα^{17, 18}.

Η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και συνεπώς η αγγειοδιαστολή είναι η πρώτη χρονικά προσαρμογή που συμβαίνει¹⁹, ξεκινά την 5^η εβδομάδα και φθάνει στο ναδίρ στο μέσο του 2^{ου} τριμήνου και μετά παραμένει σε πλατώ ή μικρή αύξηση²⁰. Επίσης υπάρχει μείωση των νεφρικών αντιστάσεων με αγγειοδιαστολή που επιφέρει αύξηση νεφρικής ροής πλάσματος και του GFR κατά 50% με ταυτόχρονη μείωση της κρεατινίνης, της ουρίας και του ουρικού οξέος στο αίμα²¹.

Η αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική, μέση και κεντρική συστολική) μειώνεται από την 6^η-8^η εβδομάδα με ναδίρ κατά το 2^ο τρίμηνο^{20, 22}. Η μείωση είναι 5%-10% και αφορά πιο πολύ στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Στο τρίτο τρίμηνο η ΑΠ αυξάνεται και επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τον τοκετό. Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες έχουν σημαντικά αυξημένες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης σε όλη την εγκυμοσύνη σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος²³.

Η καρδιακή συχνότητα αυξάνει προοδευτικά στη φυσιολογική εγκυμοσύνη κατά 10-20 bpm. Η μεγαλύτερη αύξηση είναι στο τέλος του 3^{ου} τριμήνου και φθάνει στο 20%-25% της αρχικής καρδιακής συχνότητας. Η συμπαθητική αγγειοκινητική δραστηριότητα αυξάνεται πολύ νωρίς στην εγκυμοσύνη, με αυξημένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων και μειωμένη ανταπόκριση στον α-αδρενεργικό ερεθισμό^{24, 25}.

Η αγγειοδιαστολή κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με την αύξηση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης καθώς και με αύξηση της ρελαξίνης που παράγεται από το ωχροό σωματίο και προάγει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή^{26, 27}.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ενεργοποιείται σημαντικά στη φυσιολογική εγκυμοσύνη συμβάλλοντας στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και στην κατακράτηση ύδατος και άλατος σε ανταγωνισμό με την απώλειά τους λόγω

συστηματικής και νεφρικής αγγειοδιαστολής²⁸.

Τα κλινικά ευρήματα μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν *εύκολη κόπωση και κάποιες μορφές δύσπνοια*. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η μέγιστη καρδιακή παροχή επιτυγχάνεται σε χαμηλότερο επίπεδο άσκησης μιας που είναι ήδη πολύ αυξημένη στην ηρεμία²⁹. Άλλο εύρημα είναι τα *οιδήματα* που οφείλονται στην υπονατρίαιμη υπερογκαιμία³⁰ της εγκυμοσύνης και συμβαίνουν περίπου στο 80% των φυσιολογικών κύσεων. Επίσης στην ακρόαση παρατηρείται έντονος 1^{ος} τόνος και διχασμός 1^{ου} τόνου, συστολικό φύσημα εξωθήσεως σε ποσοστό 90% και τρίτος τόνος σε ποσοστό 80% των κύσεων³¹.

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι αιμοδυναμικές αλλαγές στην περιφέρεια με την τεράστια αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου επιφέρουν αλλαγές και στο μυοκάρδιο με αύξηση των διαστάσεων και της μάζας των κοιλιών³². Η διάταση είναι πιο εκσεσημασμένη στις δεξιές κοιλότητες^{33,34}.

Η μάζα της αριστερής κοιλίας αυξάνεται προοδευτικά έως κατά περίπου 40% στο τέλος της κύησης και κατά μικρότερο ποσοστό το ίδιο συμβαίνει με το πάχος των τοιχωμάτων. Μια ήπια, κατά μέσο όρο, επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας παρατηρείται προς το τέλος της φυσιολογικής κύησης³³.

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη η αριστερή κοιλία για να ανταποκριθεί στην αυξημένη καρδιακή παροχή πρέπει να επιτρέψει αυξημένη πλήρωση και άρα βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας και αυτό επιτυγχάνεται με αναδιαμόρφωση του τύπου της **έκκεντρης** υπερτροφίας³³.

Η υπερτροφική αυτή προσαρμογή αποκαθίσταται μετά τον τοκετό^{33,35,36}.

Η σημαντική υπερφόρτιση όγκου οδηγεί, πλησιάζοντας στον τοκετό, έναν μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό αριθμό γυναικών με φυσιολογική εγκυμοσύνη να παρουσιάζει σημεία δυσπροσαρμογής της καρδιακής λειτουργίας όπως μείωση του ΚΕ (παραμένοντας όμως σε φυσιολογικά όρια), μείωση του δείκτη όγκου παλμού (SVI), μείωση των δεικτών συστολικής παραμόρφωσης και σε μεγαλύτερο βαθμό επιβάρυνση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας. Σχεδόν 18% των γυναικών με φυσιολογική εγκυμοσύνη, όταν μελετηθούν πλησίον του τοκετού πληρούν τα κριτήρια EAE/ASE (European Association of Echocardiography/American Society

of Echocardiography) για ήπια διαστολική δυσλειτουργία. Ένα αρκετά μεγαλύτερο ποσοστό (28%), κατά την ίδια περίοδο του τοκετού, εμφανίζει παθολογική περιοχική διαστολική δυσλειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από διαταραχές των δεικτών παραμόρφωσης (strain) του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Ως κλινικό αποτέλεσμα σχεδόν το ένα τρίτο των γυναικών με διαστολική δυσλειτουργία κατά τη χρονική περίοδο του τοκετού, παρουσιάζει δύσπνοια ηρεμίας (NYHA IV). Στη συγκεκριμένη μελέτη όλες αυτές οι διαταραχές έδειξαν να φυσιολογικοποιούνται ένα έτος μετά τον τοκετό³³.

Αντίθετα στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης συχνά παρουσιάζεται **συγκεντρική** υπερτροφία³⁷ που οδηγεί συχνότερα και προωμότερα σε διαστολική δυσλειτουργία που μπορεί να επιμένει και μετά τον τοκετό.

Η μάζα της ΑΚ αυξάνεται στις φυσιολογικές εγκυμοσύνες κατά περίπου 20%, ενώ στις υπερτασικές εγκυμοσύνες κατά περίπου 45%.

Οι αυξήσεις αυτές συνοδεύονται και από σημαντική αύξηση, περίπου 30%, του όγκου του αριστερού κόλπου³⁵.

Πιο συγκεκριμένα οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας στη φυσιολογική εγκυμοσύνη διαμορφώνονται ως εξής:

- Το κύμα Ε (που αντιπροσωπεύει την ταχεία πρωτοδιαστολική πλήρωση) αυξάνεται αρχικά περισσότερο από το κύμα Α (που αντιπροσωπεύει την κολλική συστολή), άρα αυξάνεται η πρόωμη παθητική πλήρωση της αριστερής κοιλίας⁵.

- Ο λόγος Ε/Α αρχικά αυξάνεται και μετά το μέσο της εγκυμοσύνης μειώνεται σημαντικά, με τη μεγαλύτερη μείωση στο τέλος, που αντανακλά αυξημένη ενεργητική πλήρωση της ΑΚ.

- Ο όγκος του αριστερού κόλπου αυξάνεται από την αρχή, με τη μέγιστη αύξηση προς το τέλος της εγκυμοσύνης.

- Το *e'* (που αντιπροσωπεύει την πρωτοδιαστολική ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού τοιχώματος τόσο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα όσο και στο πλάγιο τοίχωμα) αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μειώνεται περιγεννητικά και μετά τον τοκετό.

- Ο λόγος Ε/*e'* παρουσιάζει μια μικρή αύξηση στο μέσον του τρίτου τριμήνου με υποχώρηση στο τέλος της εγκυμοσύνης⁵.

Αυτά τα ευρήματα δεν απηχούν απαραίτητα κάποια διαστολική δυσλειτουργία αλλά μάλλον μειωμένη ευενδοτότητα (compliance) λόγω της υπερτροφίας³⁵.

ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Στην προεκλαμψία οι αιμοδυναμικές διαταραχές ακολουθούν διαφορετική πορεία από αυτήν της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Στην αρχή της εγκυμοσύνης παρατηρείται υπερδυναμική κυκλοφορία με αυξημένη καρδιακή παροχή και μειωμένες αντιστάσεις. Αργότερα όμως οι γυναίκες που θα αναπτύξουν προεκλαμψία, και ιδίως όταν αυτή εμφανιστεί κλινικά, παρουσιάζουν αυτό που ονομάζεται αιμοδυναμική διασταύρωση (crossover-αλλαγή κατεύθυνσης)³⁸ και συνίσταται σε μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.

Η εξέλιξη της υπερηχοκαρδιογραφίας επιτρέπει την καταγραφή ακόμη και μικρών αλλαγών στη μυοκαρδιακή γεωμετρία και απόδοση και η μη επεμβατική και χωρίς ακτινοβολία τεχνική της είναι πολύτιμη για τη διαχρονική εκτίμηση των εγκύων με υπερτασικές διαταραχές⁵.

Η διαστολική δυσλειτουργία προηγείται της συστολικής δυσλειτουργίας³⁶.

Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας είναι σημαντικά επηρεασμένοι στις υπερτασικές κήσεις⁵.

Έτσι έχουμε μείωση του λόγου E/A στις περιπτώσεις υπέρτασης κύησης σε σχέση με τις νορμοτασικές³⁹⁻⁴³ με σημαντικά υψηλή ταχύτητα του κύματος A^{44,45}.

Στην προεκλαμψία παρατηρείται ακόμη μεγαλύτερη μείωση του λόγου E/A^{36,43,46,47}.

Ο λόγος E/e' είναι σημαντικά αυξημένος στην προεκλαμψία, εύρημα που υποδηλώνει αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας^{9,36,48-50}.

Ο λόγος E/e' είναι περισσότερο αυξημένος στην πρώιμη προεκλαμψία σε σχέση με την όψιμη³⁶.

Επίσης παρατηρείται μείωση του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E (DT – Deceleration Time) και του ισοογκωτικού χρόνου χάλασης (IVRT – IsoVolumetric Relaxation Time) καθώς και μέτρια αύξηση στην ανεπάρκεια τριγλώχινας.

Σημαντική είναι και η μελέτη του αριστερού κόλπου καθώς οι διαστάσεις και ο όγκος του είναι αυξημένα στις υπερτασικές κήσεις με μεγαλύτερη αύξηση στην προεκλαμψία και η διαταραχή στην παραμόρφωση (strain) του αριστερού κόλπου ανξάνει την ευαισθησία διάγνωσης πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας⁹.

Τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία, με βάση τα κριτήρια της ESC, παρατηρείται σε ποσοστό 20%-40% των γυναικών με προεκλαμψία^{45,51,52}.

Άρα η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό στην προεκλαμψία και ο βαθμός

της δυσλειτουργίας συσχετίζεται με τη βαρύτητα της προεκλαμψίας⁵².

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της προεκλαμψίας. Θα μπορούσαν κάποια ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας νωρίτερα στην εγκυμοσύνη να προβλέψουν την ανάπτυξη προεκλαμψίας; Οι Zhu και συνεργάτες σε μια σημαντική μελέτη τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας που μετρήθηκαν στο μέσο της εγκυμοσύνης (13^η-20^η εβδομάδα) και πιο συγκεκριμένα το ε' του πλαγίου τοιχώματος <13 cm/sec είχαν σημαντική προγνωστική αξία για ανάπτυξη προεκλαμψίας μετέπειτα (μετά την 31^η εβδομάδα) στην εγκυμοσύνη⁵³. Επίσης, λίγο παλαιότερα οι Melchiorre και συνεργάτες έδειξαν ότι ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας κατά την 20^η-23^η εβδομάδα ήταν προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης πρώιμης προεκλαμψίας⁵⁴.

Αυτό το εύρημα συνιστά μια σημαντική προσθήκη στη φαρέτρα των λίγων προγνωστικών δεικτών που διαθέτουμε για την προεκλαμψία.

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη αλλά και τα καρδιαγγειακά προβλήματα που αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας οδήγησαν στη διερεύνηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην κύηση.

Το Pro B(rain)-type natriuretic peptide (BNP) είναι μια προορμόνη που διασπάται στο ενεργό BNP και το N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) που χρησιμεύει κυρίως στην αξιολόγηση για διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας⁵⁵.

Το NT-proBNP έχει περίπου εξαπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής και συγκέντρωση στο πλάσμα σε σχέση με το BNP, πράγμα που του επιτρέπει να αντανακλά με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διάφορες κλινικές καταστάσεις^{56,57}.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), επίπεδα NT-proBNP >125 pg/mL χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ενώ επίπεδα <100 pg/mL μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα δυσλειτουργίας των κοιλιών⁵⁸.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες τιμές αναφοράς για τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εγκυμοσύνη. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές της εγκυμοσύνης μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς με την καρδιακή αναδιαμόρφωση αυξάνονται οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων. Επίσης ορμο-

νικές, νεφρικές και εμβρυϊκές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εγκυμοσύνη^{59,60}.

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη οι τιμές του NT-proBNP συνήθως είναι σε επίπεδα χαμηλά και έχουν παρατηρηθεί γενικές τιμές που ενδεικτικά κυμαίνονται μεταξύ 36-81 pg/mL^{61,62}.

Παλαιότερες και πιο μικρές μελέτες είχαν δείξει παραμονή των νατριουρητικών πεπτιδίων σε σταθερά επίπεδα κατά την εξέλιξη μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης⁶³⁻⁶⁴.

Όμως νεότερες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μια φυσιολογική αύξηση του NT-proBNP στο πρώτο τρίμηνο^{7,65}, που δεν προδιαθέτει σε ανάπτυξη προεκλαμψίας όπως είχαν υποθέσει κάποιες μελέτες. Το αντίθετο μάλιστα, τα χαμηλά επίπεδα στο 1^ο τρίμηνο συνδέονται με ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών κύησης⁶⁶⁻⁶⁸.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εξέλιξη μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης κυμαίνονται, βάσει διάφορων μελετών, σε τιμές που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα^{7,61,62,67-71}.

Πίνακας 1. Επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων στα διάφορα στάδια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης.

	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
BNP (pg/mL)	16-20	17-18	12-20
NT-proBNP (pg/mL)	68-81	53-68	36-41

Οι Dockree και συνεργάτες προτείνουν ως ανώτερα φυσιολογικά όρια για το NT-proBNP <200 pg/mL για το 1^ο και 2^ο τρίμηνο και <150 pg/mL για το 3^ο τρίμηνο, ενώ για το BNP <50 pg/mL για όλη την εγκυμοσύνη⁷.

Το NT-proBNP στη φυσιολογική εγκυμοσύνη συσχετίζεται αρνητικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος, τη συστολική ΑΠ και το βάρος γέννησης του νεογνού^{7,66,67,68}.

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη.

Η βασική διαταραχή αφορά στον πλακούντα και εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο υπάρχει παθολογική πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο που μέσω φλεγμονής και βλάβης ενδοθηλίου οδηγεί στο δεύτερο στάδιο στο οποίο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συ-

νοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της⁷².

Η αγγειοσύσπαση και η κατακράτηση όγκου καθιστούν την προεκλαμψία ένα μοντέλο οξείας υπερφόρτισης πίεσης⁷³, και αυτό μαζί με το επακόλουθο strain του μυοκαρδίου επηρεάζουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην υπερτασική εγκυμοσύνη.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συμπεριφορά των νατριουρητικών πεπτιδίων στις υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη και όλες απέδειξαν την αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων σε σχέση με τις νορμοτασικές κυήσεις, ιδίως στην προεκλαμψία^{69,74-83}.

Στην προεκλαμψία υπάρχει σημαντική αύξηση του NT-proBNP πριν αλλά και κατά τον τοκετό, σε σχέση με νορμοτασικές εγκύους, με ταχύτατη μείωση μέσα στην πρώτη εβδομάδα της λοχείας⁵⁰.

Έχει φανεί ότι τα επίπεδα NT-proBNP είναι υψηλότερα στην πρώιμη προεκλαμψία (<34 εβδομάδες) σε σχέση με την όψιμη εμφάνιση^{36,84}. Το εύρημα αυτό συνάδει με την τεκμηριωμένη παρατήρηση ότι η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται με σοβαρές αγγειακές διαταραχές του πλακούντα, αυξημένες επιπλοκές και κίνδυνο της μητέρας και του εμβρύου-νεογνού καθώς και με πολύ αυξημένο μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο⁸⁵⁻⁸⁷. Οι Lafuente-Ganuza και συνεργάτες έδειξαν επιπλέον ότι τα επίπεδα NT-proBNP στην όψιμη εμφάνιση προεκλαμψίας διαχωρίζονταν περαιτέρω σε πιο υψηλά σε εμφάνιση προεκλαμψίας στις 34-37 εβδομάδες σε σχέση με εμφάνιση >37 εβδομάδες και ότι επίπεδα NT-proBNP > 136 pg/mL είχαν υψηλή θετική προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό μέσα στις επόμενες 10 ημέρες.

Επίσης έχει μελετηθεί η θετική συσχέτιση του NT-pro BNP με τη βαρύτητα της υπερτασικής διαταραχής και με επιπλοκές μητέρας και νεογνού^{8,9}.

Οι Verma και συνεργάτες κατέγραψαν πολύ σημαντική διαφορά μεταξύ απλής υπέρτασης κύησης (περίπου 598 pg/mL), ήπιας προεκλαμψίας (περίπου 771 pg/mL) και σοβαρής προεκλαμψίας (περίπου 1.376 pg/mL) στα επίπεδα NT-proBNP⁸.

Επιπλέον των ευρημάτων για το NT-proBNP και BNP, έχει βρεθεί αύξηση και του ANP στην προεκλαμψία σε σχέση με νορμοτασικές κυήσεις και μη εγκύους^{46,74}.

Εκτός από τη συσχέτισή τους με την προεκλαμψία τα αυξημένα επίπεδα BNP σχετίζονται και με άλλες επιπλοκές όπως εκλαμψία, σύνδρομο HELLP, ρήξη πλακούντα, εγκεφαλική αιμορραγία, καρδιακή

και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και νεογνικές επιπλοκές^{80,81,88,89}.

Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι το BNP ήταν σημαντικά υψηλότερο σε προεκλαμψία που παρουσίασε τις ως άνω επιπλοκές σε σχέση με προεκλαμψία χωρίς επιπλοκές⁸⁹.

Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν ότι κατά τη διάγνωση της προεκλαμψίας τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι αυξημένα και υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων και της εμφάνισης προεκλαμψίας³⁶.

Θα μπορούσαν όμως τα αυξημένα επίπεδά τους νωρίτερα στην εγκυμοσύνη να προβλέψουν την ανάπτυξη προεκλαμψίας; Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ακριβώς το αντίθετο, δηλαδή τα μειωμένα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στο 1^ο τρίμηνο σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση προεκλαμψίας στο τρίτο τρίμηνο, ενώ υψηλότερα επίπεδα νωρίς στην εγκυμοσύνη σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών τόσο αργότερα στην εγκυμοσύνη όσο και για τα επόμενα 2-7 έτη μετά τον τοκετό. Αυτό εξηγείται από την υπόθεση ότι η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο πρώτο τρίμηνο αντανάκλα τη φυσιολογική προσαρμογή στην απότομη αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου που είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική κύηση. Αντίθετα η παθολογική απόκριση του καρδιαγγειακού συστήματος (αγγειοσύσπαση, μικρότερη αύξηση του όγκου) κατά την πρώιμη φάση της κύησης γυναικών που αργότερα θα εκδηλώσουν προεκλαμψία ή έχουν κάποια λανθάνουσα καρδιαγγειακή διαταραχή που προϋπήρχε της εγκυμοσύνης, διατηρεί τα νατριουρητικά πεπτιδία σε χαμηλά επίπεδα^{66,67}.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα αφορά στην κορίνη (corin) η οποία είναι μια καρδιακή πρωτεάση σερίνης που μετατρέπει το proANP σε ενεργό ANP και συμμετέχει και στη μετατροπή του pro-BNP σε BNP. Έχει βρεθεί σε φυσιολογική εγκυμονούσα μήτρα ενώ είναι μειωμένο στη μήτρα γυναικών με προεκλαμψία. Παραδόξως τα επίπεδα κορίνης στο αίμα γυναικών με προεκλαμψία είναι αυξημένα. Το παράδοξο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η κορίνη παράγεται και από το μυοκάρδιο σε ανταπόκριση στην υψηλή αρτηριακή πίεση^{75,90}. Έτσι τίθεται η πρόταση ότι διαταραχές στο μονοπάτι κορίνης-ANP-BNP ίσως είναι ένας νέος μηχανισμός στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας. Σε εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη έχει δείχθει ότι θα μπορούσε να αποτελέσει και έναν συμπληρωματικό προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης προεκλαμψίας⁹¹.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ νατριουρητικών πεπτιδίων και δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε περιπτώσεις υπερτασικών διαταραχών κύησης.

Οι Ortner και συνεργάτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση του BNP με διαστολική (διαφραγματικό και πλάγιο e' < 8 και 10 cm/s αντίστοιχα) και συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με προεκλαμψία⁴³.

Οι Hamad και συνεργάτες έδειξαν συσχέτιση του NT-proBNP με το διαφραγματικό και πλάγιο E/e'³⁶.

Οι Oliveros-Ruiz και συνεργάτες έδειξαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ BNP και επιδεινωμένων δεικτών διαστολικής λειτουργίας όπως το E/e' καθώς και του strain του αριστερού κόλπου. Η μελέτη αυτή συμπέρανε ότι, αν μια έπιτοκος παρουσιάζει BNP > 89 pg/mL και strain αριστερού κόλπου < 21%, έχει αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών⁹. Όμως αυτή η στρωματοποίηση δεν μπορεί να γενικευτεί χωρίς μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

Ήδη γνωρίζουμε από μικρές μελέτες ότι μειωμένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και η ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας στο 1^ο τρίμηνο είναι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης προεκλαμψίας. Ίσως η διερεύνηση του συνδυασμού τους σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες να έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία ιδίως αν συνδυαστεί σε κάποιο μοντέλο με τους ισχύοντες κλινικούς και βιοχημικούς παράγοντες κινδύνου όπως το ιστορικό και διάφορους αγγειογενετικούς δείκτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης εμφανίζεται δυσπροσαρμογή στις σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος με αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο και κατάληξη σε συγκεντρική υπερτροφία. Στην προεκλαμψία ένα ποσοστό 20%-40% πληροί τα κριτήρια διαστολικής δυσλειτουργίας.

Στις υπερτασικές κύσεις και κυρίως στην προεκλαμψία τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων είναι χαμηλά στο πρώτο τρίμηνο και αυξάνονται αργότερα. Η αύξηση είναι ανάλογη της βαρύτητας της

υπερτασικής διαταραχής και συσχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις για τη μητέρα και το νεογνό.

Κάποια αρχικά δεδομένα δείχνουν προγνωστική αξία μειωμένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων και διαστολικής δυσλειτουργίας στο πρώτο τρίμηνο για εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην εγκυμοσύνη. Μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες χρειάζονται πριν αυτά τα δεδομένα βρουν εφαρμογή στην κλινική πράξη.

SUMMARY

O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima

Hypertensive disorders in pregnancy: The role of natriuretic peptides and echocardiographic indices of diastolic function

Arterial Hypertension 2025; 34: 104-113.

Hypertensive disorders in pregnancy are very common and represent a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality.

Pregnancy is a dynamic process associated with significant physiological changes in the cardiovascular system aiming in keeping the increased cardiac output that is crucial to the growth of the fetus. In pregnancies complicated by hypertensive disorders, the substantial increase in intravascular volume combined with the increase of peripheral resistance induce structural and functional changes to the myocardium that include increased left ventricular mass, concentric hypertrophy as well as increased left atrial volume. The earliest and most common disorder is the deterioration of diastolic function indices. Especially in preeclampsia, 30%-40% of the women meet the ESC criteria for diastolic dysfunction.

In normotensive pregnancies natriuretic peptides' levels are normal with a relatively greater value in the first trimester that recede in the second and third trimester. On the other hand, hypertensive disorders of pregnancy and especially preeclampsia present with lower levels in the first trimester that significantly increase in the second and third trimester. This increase is proportionate to the degree of the hypertensive disorder severity and is associated to adverse outcomes for the mother and the newborn. For the time being there are few but interesting data that show a correlation between diastolic dysfunction and natriuretic peptides levels as well as a prognostic value of reduced natriuretic peptides levels and diastolic dysfunction in the first semester for preeclampsia manifestation later in pregnancy. These findings could contribute in timely diagnosis and management of preeclampsia and its complications, but more research is required before they can be applied in clinical practice.

Key-words: gestational hypertension, preeclampsia, natriuretic peptides, diastolic dysfunction

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023 Dec 1; 41(12): 1874-2071.
- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-241.
- Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-44.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014 Sep 16; 130(12): 1003-8.
- Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, et al. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016 Sep; 9(9): e004888.
- Bilhartz TD, Bilhartz PA, Bilhartz TN, Bilhartz RD. Making use of a natural stress test: pregnancy and cardiovascular risk. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 May; 20(5): 695-701.
- Dockree S, Brook J, Shine B, et al. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP-Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy. *J Endocr Soc* 2021 May 15; 5(7): bvab091.
- Verma S, Malik S, Bansal S. Left ventricular function and N-terminal pro b-type natriuretic peptide levels in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective observational study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022 Dec; 159(3): 764-70.
- Oliveros-Ruiz ML, Vallejo M, Lerma C, et al. Association between brain natriuretic peptide and cardiac dysfunction in hypertensive pregnancy disorders. *Pregnancy Hypertens* 2022 Mar; 27: 117-22.
- Bader RA, Bader ME, Rose DF, Braunwald E. Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studies by cardiac catheterization. *J Clin Invest* 1955; 34: 1524-36
- Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-3
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256(pt 2): H1060-5.
- Jones CM 3rd, Greiss FC Jr. The effect of labor on maternal and fetal circulating catecholamines. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 149-53.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393-9.
- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440-50.
- Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol* 2000 Feb; 24(1): 11-4.

17. Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-73.
18. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol* 2012; 590(pt 15): 3535-43.
19. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54: 2056-63.
20. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849-56.
21. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 209-14.
22. Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, et al. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens* 2012; 30: 342-50.
23. Gaillard R, Bakker R, Willemsen SP, et al. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study. *Eur Heart J* 2011; 32: 3088-97.
24. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001; 104: 2200-4.
25. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol* 2012; 590(pt 15): 3535-43.
26. Walters WA, Lim YL. Cardiovascular dynamics in women receiving oral contraceptive therapy. *Lancet* 1969; 2: 879-81.
27. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 15-32.
28. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: R91-R101.
29. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med* 2010; 40: 493-507.
30. Jellema J, Balt J, Broeze K, et al. Hyponatraemia during pregnancy. *Internet J Gynecol Obstet* 2008; 12(1): 1-6.
31. Cutforth R, MacDonald CB. Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 1966; 71: 741-7.
32. Tso G, Lee J, Lui G, et al. Range of echocardiographic parameters during Normal Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 59(13 Supplement): E1301.
33. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension* 2016 Apr; 67(4): 754-62.
34. Del Prado Diaz S, de la Calle M, Valbuena-López SC, et al. Does the right ventricle experiment morphologic and functional changes similarly to the left ventricle during pregnancy? *Echocardiography* 2020 Jun; 37(6): 850-7.
35. de Haas S, Spaanderman MEA, van Kuijk SMJ, et al. Adaptation of left ventricular diastolic function to pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2021 Oct 1; 39(10): 1934-41.
36. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27: 2257-64.
37. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, et al. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Dec; 50(6): 683-96.
38. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 Dec; 94(6): 978-84.
39. Vlahović-Stipac A, Stankić V, Popović ZB, et al. Left ventricular function in gestational hypertension: serial echocardiographic study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 85-91.
40. Cho KI, Kim SM, Shin MS, et al. Impact of gestational hypertension on left ventricular function and geometric pattern. *Circ J* 2011; 75: 1170-6.
41. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, et al. Are gestational and essential hypertension similar? Left ventricular geometry and diastolic function. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 225-37.
42. Oren S, Golzman B, Reitblatt T, et al. Gestational diabetes mellitus and hypertension in pregnancy: hemodynamics and diurnal arterial pressure profile. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 505-9.
43. Yuan L, Duan Y, Cao T. Echocardiographic study of cardiac morphological and functional changes before and after parturition in pregnancy-induced hypertension. *Echocardiography* 2006; 23: 177-82.
44. Kim MJ, Seo J, Cho KI, et al. Echocardiographic Assessment of Structural and Hemodynamic Changes in Hypertension-Related Pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016 Mar; 24(1): 28-34.
45. Ortner CM, Krishnamoorthy V, Neethling E, et al. Point-of-Care Ultrasound Abnormalities in Late-Onset Severe Preeclampsia: Prevalence and Association With Serum Albumin and Brain Natriuretic Peptide. *Anesth Analg* 2019 Jun; 128(6): 1208-16.
46. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 140-7.
47. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, et al. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31: 454-71.
48. Dennis AT, Castro J, Carr C, et al. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2012; 67: 1105-18.
49. Tyldum EV, Backe B, Støylen A, Slørdahl SA. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 May; 91(5): 566-73.
50. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr* 2013 May; 24(4): 130-6.

51. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85-93.
52. Muthyala T, Mehrotra S, Sikka P, Suri V. Maternal Cardiac Diastolic Dysfunction by Doppler Echocardiography in Women with Preeclampsia. *J Clin Diagn Res* 2016 Aug; 10(8): QC01-3.
53. Zhu D, Chen W, Pan Y, et al. The correlation between maternal age, parity, cardiac diastolic function and occurrence rate of pre-eclampsia. *Sci Rep* 2021 Apr 23; 11(1): 8842.
54. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496-504.
55. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: Overview and methods. *Heart Fail. Rev.* 19, 413-9.
56. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J* 2010; 51(2): 151-63.
57. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2022 Mar; 27(2): 625-43.
58. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 2021 Sep; 42(36): 3599-726.
59. Clerico A, Masotti S, Musetti V, Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med* 2019; 4: 8.
60. Balaceanu A. B-type natriuretic peptides in pregnant women with normal heart or cardiac disorders. *Med Hypotheses* 2018; 121: 149-51.
61. Ker JA, Soma-Pillay P. NT-proBNP: when is it useful in obstetric medicine? *Obstet Med* 2018; 11(1): 3-5.
62. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, et al. Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. *Circulation* 2017; 135(6): 544-55.
63. Lev-Sagie A, Bar-Oz B, Salpeter L, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pregnant women near labor and during early puerperium. *Clin Chem* 2005; 51(10): 1909-10.
64. Janet MB, Kelly Y, Hyeong Jun A, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiography reflect volume changes during pregnancy. *J Perinat Med* 2017; 45(5): 577-83.
65. Blohm ME, Arndt F, Fröschle GM, et al. Cardiovascular biomarkers in amniotic fluid, umbilical arterial blood, umbilical venous blood, and maternal blood at delivery, and their reference values for full-term, singleton, cesarean deliveries. *Front Pediatr* 2019; 7: 271.
66. Hauspurg A, Marsh DJ, McNeil RB, et al. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early Pregnancy With Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Hypertension. *JAMA Cardiol* 2022; 7(3): 268-76.
67. Takahashi M, Suzuki L, Takahashi N, et al. Early-pregnancy N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is inversely associated with hypertensive disorders of pregnancy diagnosed after 35 weeks of gestation. *Sci Rep* 2024 May 28; 14(1): 12225.
68. Minhas AS, Rooney MR, Fang M, et al. Prevalence and Correlates of Elevated NT-proBNP in Pregnant Women in the General U.S. Population. *JACC Adv* 2023 Mar; 2(2): 100265.
69. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, et al. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33(2): 121-4. doi: 10.1515/ JPM.2005.023. PMID: 15843261.
70. Dos Santos F, Dennehy N, Steer PJ, Johnson MR. B-type natriuretic peptide in low-risk pregnancy and pregnancy with congenital heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2023 Oct; 163(1): 218-25.
71. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009; 32(8): E60-E2.
72. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-12.
73. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1627-33.
74. Furuhashi N, Kimura H, Nagae H, et al. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38(2): 73-7.
75. Kumari M, Kovach T, Sheehy B, et al. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem* 2019 May; 67: 12-15.
76. Tihtonen KM, Kõöbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Apr; 196(4): 328.e1-7.
77. Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993 Jul; 82(1): 71-7. PMID: 8515929.
78. Conti-Ramsden F, Gill C, Seed PT, et al. Markers of maternal cardiac dysfunction in pre-eclampsia and superimposed pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 Jun; 237: 151-156.
79. Moghbeli N, Srinivas SK, Bastek J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Perinatol* 2010; 27(04): 313-9.
80. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2016 Dec 1; 463: 150-157.

81. Giannubilo SR, Pasculli A, Tidu E, Biagini A, Boscarato V, Ciavattini A. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia and fetal growth restriction. *J Perinatol* 2017; 37(5): 484-7.
82. Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 450-4.
83. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Bakacak Z, Kiran H. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonat Med* 2016; 29: 2802-6.
84. Lafuente-Ganuza P, Carretero F, Lequerica-Fernández P, et al. NT-proBNP levels in preeclampsia, intrauterine growth restriction as well as in the prediction on an imminent delivery. *Clin Chem Lab Med* 2021 Feb 15; 59(6): 1077-85.
85. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-8.
86. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 52: 805-6.
87. Hauge MG, Linde JJ, Kofoed KF, et al. Early-onset vs late-onset preeclampsia and risk of coronary atherosclerosis later in life: a clinical follow-up study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024 May; 6(5): 101371.
88. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, et al. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 96-103.
89. Hong H, Zhang L, Hong F, et al. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes in preeclampsia based on B-type natriuretic peptide: a retrospective study. *Ann Palliat Med* 2021 Dec; 10(12): 12190-207.
90. Feldman H, Gadot C, Zahler D, et al. Corin and Left Atrial Cardiomyopathy, Hypertension, Arrhythmia, and Fibrosis. *N Engl J Med* 2023 Nov 2; 389(18): 1685-92.
91. Boroń D, Kornacki J, Gutaj P, Mantaj U, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Corin – The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2022 Dec 21; 12(1): 61.