

## Προεκλαμψία και μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος σε γυναίκες\*

Γ.Δ. Βαμβάκου  
Β. Κατοή  
Χ. Βαρούνης  
Θ. Μακρής

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προεκλαμψία εμφανίζεται στο 2-3% των κυήσεων και αποτελεί ως γνωστόν μια επείγουσα κατάσταση, τόσο για το έμβρυο, όσο και για τη μητέρα. Υπάρχει όμως αυξανόμενο ενδιαφέρον για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της νοσηρότητας, ενώ δεν υφίστανται συγκεκριμένα δεδομένα για τον τρόπο παρακολούθησης αυτών των γυναικών και για το λίγο ως πολύ ανεξερεύνητο ρόλο των παραγόντων κινδύνου που έχουν σχέση με το γυναικείο φύλο. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να διευκρινίσει τη συσχέτιση της προεκλαμψίας με το μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και να περιγράψει τις δυναμικές θεραπευτικές επιλογές αυτών των υψηλού κινδύνου γυναικών.

Η προεκλαμψία είναι μια πολυσυστηματική νόσος, που εμφανίζεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης με διακριτά χαρακτηριστικά την υπέρταση και την πρωτεϊνουρία. Η προεκλαμψία επηρεάζει το 2 με 5% όλων των κυήσεων και υποχωρεί συνήθως εντός ολίγων ημερών μετά τον τοκετό, ενώ είναι καλά τεκμηριωμένη η συσχέτισή της με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των γυναικών στη μετέπειτα ζωή<sup>1-2</sup>.

Υπάρχει όμως αυξανόμενο ενδιαφέρον για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της νοσηρότητας, ενώ δεν υφίστανται συγκεκριμένα δεδομένα για τον τρόπο παρακολούθησης αυτών των γυναικών και για τον λίγο ως πολύ ανεξερεύνητο ρόλο των παραγόντων κινδύνου που έχουν σχέση με το γυναικείο φύλο. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να διευκρινίσει τη συσχέτιση της προεκλαμψίας με το μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και να περιγράψει τις δυναμικές θεραπευτικές επιλογές αυτών των υψηλού κινδύνου γυναικών.

### ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Παρά τη σημαντική μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη και την Αμερι-

κή, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες. Ωστόσο, φαίνεται ότι στην Ευρώπη σήμερα τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν συχνότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες (54%) σε σχέση με τους άνδρες (43%). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την κοινή πεποίθηση ακόμα και στην ιατρική κοινότητα ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν προνόμιο των ανδρών<sup>3</sup>. Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και ειδικότερα την υπέρταση, ο κίνδυνος εμφάνισης της υπέρτασης αυξάνει σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας στις γυναίκες.

## Η ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ

Η υπέρταση είναι η πιο συχνή επιπλοκή της κύησης και μπορεί να εμφανιστεί σαν υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, χρόνια υπέρταση ή προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης. Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από νεοεμφανιζόμενη υπέρταση, συνήθως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και υποχωρεί στους 3 μήνες μετά τον τοκετό, διαγιγνώσκεται δε με βάση τα κλινικά της συμπτώματα και τις εκδηλώσεις της σε διάφορα συστήματα. Μερικές φορές σχετίζεται με πρωτεϊνουρία, αν και η πρωτεϊνουρία δεν είναι κριτήριο για τη διάγνωση της σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Γυναικολόγων και Μαιευτήρων<sup>4</sup>.

Η προεκλαμψία μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές καταστάσεις όπως η εκλαμψία, αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια, πνευμονικό οίδημα, νεφρική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ρήξη πλακούντα και καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη<sup>5</sup>.

Υπάρχουν πολλοί διαγνωστικοί ορισμοί της προεκλαμψίας και οι διαφορές στους ορισμούς μεταξύ οργανισμών και χωρών μπορεί να οδηγήσουν σε διαφοροποιήσεις στη στρατηγική αντιμετώπισης αυτών των ασθενών και ετερογένεια μεταξύ διαφόρων μελετών που αξιολογούν την προεκλαμψία χρησιμοποιώντας διαφορετικούς ορισμούς.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Τα κλινικά σημεία της προεκλαμψίας εμφανίζονται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, όμως οι αρχι-

κοί παθογενετικοί μηχανισμοί εμφανίζονται πολύ νωρίτερα. Η ανεπάρκεια στην αγγειακή αναδιαμόρφωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριών από τον κυτταροτροφοβλάστη οδηγεί σε υποάρδευση και ισχαιμία του πλακούντα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση διάφορων παραγόντων, όπως φλεγμονωδών κυτοκινών και αντιαγγειογόνων πρωτεϊνών (π.χ. sVEGF1, κλπ.), που προκαλούν μια μητρική συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προκαλώντας διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ ενδοθηλίνης και θρομβοξάνης και οδηγώντας τελικά σε αγγειοσύσπαση. Αυτό αυξάνει την τοιχωματική πίεση, προκαλώντας συστηματική υπέρταση. Επιπλέον μειωμένη διάχυση σε διαφορετικά οργανικά συστήματα οδηγεί στα κλασικά σημεία και συμπτώματα της προεκλαμψίας: υπέρταση, πρωτεϊνουρία, οίδημα, κεφαλαλγία, σκοτώματα, μειωμένη νεφρική σωληναριακή διήθηση και περιορισμό στην εμβρυϊκή ανάπτυξη<sup>6</sup>.

## ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Μετά από μία κύηση που επιπλέκεται με προεκλαμψία, παρατηρείται συσσώρευση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, η οποία σχετίζεται με αυξημένο μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η συσσώρευση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ουσιαστικά οφείλεται στην παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένο μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη δείγματος γυναικών ηλικίας 60-84 ετών με μέση παρακολούθηση 6,6 ετών οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο εμφάνισαν 66% μεγαλύτερο κίνδυνο του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου ΑΕΕ, εμφράγματος μυοκαρδίου, εμφάνισης ΣΝ ή καρδιαγγειακού θανάτου<sup>7</sup>. Επιπλέον, φαίνεται ότι η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε γυναίκες που είχαν αναπτύξει προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση τους. Η προοπτική μελέτη κοορτής CHAMPS (Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndrome) συμπεριέλαβε 1,03 εκατομμύρια γυναίκες, καμία από τις οποίες δεν είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου πριν την κύηση. Η μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που είχαν ιστορικό προεκλαμψίας και μεταβολικού συνδρόμου εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις υπόλοιπες γυναίκες<sup>8</sup>. Πολ-

λές άλλες μελέτες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τον υπολογισμό του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια της κύησης.

Είναι ξεκάθαρο ότι η προεκλαμψία εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τόσο καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όσο και καρδιαγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, οι διαφορετικές εκτιμήσεις κινδύνου που αναφέρονται στη βιβλιογραφία πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι οι μελέτες διαφέρουν στο σχεδιασμό (μελέτες κοορτής, μελέτες ασθενών-μαρτύρων), αναφέρονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή ορίζονται διαφορετικά τα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Παράγοντες κινδύνου που έχουν μελετηθεί ότι μπορούν να συμβάλουν μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η χρόνια φλεγμονή.

#### **Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση έδειξε ότι 1885 από 3658 (52%) γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας είχαν υπέρταση μετά από μια μέση παρακολούθηση 14.1 ετών<sup>9</sup>. Οι Lykke και συνεργάτες<sup>10</sup> σταδιοποίησαν την προεκλαμψία σε ήπια (υπέρταση και πρωτεϊνουρία) και σοβαρή (όπως στην ήπια, αλλά με σημεία αιμόλυσης, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια). Έδειξαν ότι ο κίνδυνος για χρόνια υπέρταση ήταν μεγαλύτερος στη σοβαρή προεκλαμψία σε σχέση με ήπια προεκλαμψία, μετά από προσαρμογή για επακόλουθη εμφάνιση ΣΔ τύπου 2).

Άλλες μελέτες που έχουν αναδείξει την αυξημένη εμφάνιση σε γυναίκες που εμφάνισαν εκλαμψία ή προεκλαμψία ήταν η *Trondelag Health Study*<sup>11</sup> που έδειξε μια αυξημένη ανάγκη για αντιπυρετασική αγωγή σε γυναίκες με προεκλαμψία, η *Family Blood Pressure Programme*<sup>12</sup> που έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας υπέρτασης σε γυναίκες μετά τα 40, όταν είχαν εμφανίσει υπέρταση στην κύηση και η *PREVFEM-Preeclampsia Risk Evaluation in Females* μελέτη<sup>13</sup>, που έδειξε ότι η πρόωμης έναρξης προεκλαμψία σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης και μεγαλύτερη επίπτωση παχυσαρκίας.

#### **Η ΣΧΕΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ**

Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προσδιοριστεί με τη βοήθεια υπερήχων για τον υπολογισμό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) (PWV). Γυναίκες με αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχει παρατηρηθεί ότι είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>14</sup>. Μια μετανάλυση έδειξε ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (και κατά συνέπεια η αυξημένη αγγειακή σκληρία) είναι σημαντικό χαρακτηριστικό της προεκλαμψίας<sup>15</sup>. Σε μια μελέτη που εξέτασε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε μια μέση περίοδο 16 μηνών μετά τον τοκετό, παρατηρήθηκε μια τάση για αύξηση της καρδιακής έως βραχιόνιο ταχύτητας σφυγμικού κύματος, ενώ κεντρικότερες μετρήσεις της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (καρδιά έως μηριαία και καρδιά έως καρωτίδα) δεν έδειξαν σημαντική αύξηση. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει ότι υπάρχει μια εμμένουσα αγγειακή σκληρία που επηρεάζει κυρίως τις μικρότερες αρτηρίες μετά από μια προεκλαμπτική κύηση.

#### **Η ΣΧΕΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ ΜΕ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ, ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ**

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη των Coriu L και συνεργατών<sup>16</sup> ο παράγοντας V Leiden συνδεόταν με 2.66 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση συγκριτικά με ασθενείς που δεν είχαν αυτήν τη μετάλλαξη. Οι δε έγκυες γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είχαν 2.18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση. Η εμφάνιση της θρόμβωσης εντοπίζεται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο, αλλά ιδίως μετά τον τοκετό. Η μετάλλαξη στο MTHF γονίδιο αντίθετα δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Γενικά η παρουσία θρόμβωσης στην εγκυμοσύνη είναι μια δύσκολη επιπλοκή που απαιτεί καλή συνεργασία του γυναικολόγου, καρδιολόγου και αναισθησιολόγου για την αντιμετώπισή της.

Έχουν υπάρξει λιγότερες μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και επακόλουθου κινδύνου στην περιφερειακή αγγειακή νόσο ή το εγκεφαλικό. Αρχικά μια αναφορά από τη WHO ταυτοποίησε την υπέρταση κύησης ως παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο μόνο

σε αυτές τις γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτική αγωγή από του στόματος<sup>17</sup>. Η μελέτη πρόληψης εγκεφαλικών σε νεαρές γυναίκες (Stroke Prevention in Young Women Study) πρότεινε την προεκλαμψία σαν παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό. Αυτή η μελέτη παρατήρησε ότι συγκρινόμενες με νορμοτασικές κυήσεις, γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας είχαν αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από εγκεφαλικό<sup>18,19</sup>. Παρομοίως ο κίνδυνος για εγκεφαλικό σε γυναίκες που ανέφεραν υπέρταση στην κύηση παρέμεινε σημαντικά αυξημένος ακόμα και μετά τον έλεγχο για παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου στη μελέτη Family Blood Pressure Programme study<sup>12</sup>.

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του American Heart Association (AHA) η προεκλαμψία αναγνωρίστηκε ως ένας από τους μείζονες παράγοντες κινδύνου στα πλαίσια της διαστροφώσεως του καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες μαζί με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα. Οποιαδήποτε γυναίκα με ιστορικό προεκλαμψίας, διαβήτη της κύησης ή υπέρταση της κύησης βρίσκεται σε κίνδυνο μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι συγγραφείς των οδηγιών του AHA αναφέρουν ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, διαβήτη της κύησης ή υπέρτασης της κύησης θα πρέπει να παραπέμπονται σε γενικό ιατρό ή καρδιολόγο τα επόμενα χρόνια μετά την κύηση προκειμένου να αξιολογηθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος<sup>20</sup>. Ωστόσο υπολογιστικά συστήματα του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) δεν εμπεριέχουν την προεκλαμψία στον υπολογισμό το κινδύνου. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας εμφανίζουν ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με τη χρήση συστημάτων υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το Framingham risk score, το SCORE και το Reynolds risk score λόγω της συνύπαρξης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου. Ωστόσο, το ερώτημα που προκύπτει, είναι αν η παρέμβαση στις γυναίκες με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω του ιστορικού προεκλαμψίας είτε με αλλαγή στον τρόπο ζωής ή με φαρμακευτι-

κή παρέμβαση μειώνει την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του AHA το 2011 για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες αναφέρεται η διακοπή του καπνίσματος (κατηγορία I, επίπεδο απόδειξης B), η φυσική άσκηση και η διατήρηση ή απώλεια βάρους ως μέσα πρόληψης των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων. Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, γυναίκες που έχουν αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg (ή 130/80 mmHg σε γυναίκες με συνύπαρξη νεφροπάθειας ή σακχαρώδους διαβήτη) έχουν ένδειξη για έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (κατηγορία I, επίπεδο απόδειξης A). Επί παρουσίας καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και υψηλού 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (>20%), μετρίου κινδύνου (10%-20%) ή χαμηλού κινδύνου (<10%) υπολιπιδαιμικοί παράγοντες (στατίνες) μπορούν να χορηγηθούν προκειμένου να μειώσουν τα επίπεδα της LDL στα 100 mg/dl, 130 mg/dl ή 160 mg/dl, αντίστοιχα (κατηγορία I, επίπεδο απόδειξης B)<sup>20</sup>.

### ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι μελέτες που αναφέρονται στην εμφάνιση αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με προεκλαμψία αποτελούν μελέτες παρατήρησης. Οι μελέτες αυτές υπόκεινται συχνά σε συστηματικά σφάλματα επιλογής (selection bias) ή και πληροφορίας (information bias). Μελέτες παρέμβασης με προγράμματα όσον αφορά τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, διακοπής καπνίσματος, ενίσχυσης της φυσικής δραστηριότητας και φαρμακευτικής παρέμβασης με στατίνες ή αντιυπερτασικά απαιτούνται προκειμένου να στοιχειοθετηθεί η σημαντικότητα της διαστροφώσεως κινδύνου σε σχέση με το ιστορικό της προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια της κύησης στις γυναίκες.

### SUMMARY

*Vamvakou GD, Katsi V, Varounis C, Makris T. Preeclampsia and future cardiovascular risk in women. Arterial Hypertension 2016; 25: 21-25.*

Preeclampsia occurs in 2-5% of all pregnancies and is as we know an emergency situation not only for the fetus, but also for the mother. There is though a growing interest for the longterm consequences, while there are no specific data concerning the follow up of

these women and for the more or less unknown role of the risk factors that are related to female sex. The aim of this article is to describe the association of pre-eclampsia with the future cardiovascular risk and the possible therapeutic choices for these high risk women.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Männistö T, Mendola P, Väärämäki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013; 127: 681-90.
2. Brown MC, Best KE, Pearce MS, et al. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013; 1: 1-19.
3. Pyrgakis VN. Women and cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2010 May-Jun; 51(3): 283-4.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5): 1122-31.
5. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
6. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX-XIV.
7. Cabrera MA, Gebara OC, Diament J, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol* 2007; 114(2): 224-9.
8. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, et al. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797-803.
9. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
10. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53: 944-51.
11. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 961-70.
12. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens* 2010; 28: 826-33.
13. Drost JT, Arpacı G, Ottervanger JP, et al. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 1138-44.
14. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, et al. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *Plo S One* 2011; 6: e18703.
15. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30: 17-33.
16. Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, et al. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J Med Life*. 2014; 7(4): 567-71.
17. World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
18. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
19. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, et al. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study (erratum appears in *Stroke* 2006; 37: 2862). *Stroke* 2006; 37: 1055-9.
20. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243-62.