



*Μεταβολές των δεικτών αρτηριακής σκληρίας στην υπέρταση, την προεκλαμψία και τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Επιπτώσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

**Ε. Φυλάκη
Μ. Ποικιλίδου
Π. Ζεμπεκάκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι ευρέως γνωστό πως η εγκυμοσύνη, προκειμένου να ολοκληρωθεί ομαλά, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο, οδηγεί σε αξιοσημείωτες αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας, ώστε να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες που προκύπτουν. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επιτυγχάνονται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφόρων επιπλοκών, όπως η ανάπτυξη υπέρτασης, με ή χωρίς συνοδό πρωτεϊνουρία, καθώς και σακχαρώδη διαβήτη κύησης, όσον αφορά τη μητέρα, αλλά και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, που οδηγεί στη γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους. Κοινός τόπος των περισσότερων νοσημάτων που συχνότερα επιπλέκουν την κύηση είναι η παρατηρούμενη αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η οποία, όμως, φαίνεται πως αποτελεί και δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι νεότερες μη επεμβατικές μέθοδοι διευκολύνουν την ανίχνευση της αύξησης αυτής σε πρώιμο στάδιο. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά των μεταβολών των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, που υποδηλώνουν αγγειακή δυσλειτουργία, και η συμβολή τους τόσο στην πρόγνωση των επιπλοκών της κύησης, όσο και στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μακροπρόθεσμα.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αυξητικός δείκτης, αρτηριακή σκληρία, προεκλαμψία, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάγκη επαρκούς αιμάτωσης του πλακούντα, ώστε να εξασφαλισθεί η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, καθιστά την κύηση κατάσταση αυξημένων αναγκών, υποβάλλοντας το καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας σε μείζονες αλλαγές¹. Η σημαντικότερη ίσως από τις αλλαγές αυτές είναι η αξιοσημείωτη αγγειοδιαστολή και μείωση των αγγειακών αντιστάσεων, που αποσκοπεί στην ικανοποιητική ροή αίμα-

τος στην εμβryo-πλακουντιακή μονάδα, αλλά και τα ζωτικά όργανα της μητέρας, δηλαδή τους νεφρούς, την καρδιά και τον εγκέφαλο.

Σε ορισμένες, ωστόσο, περιπτώσεις οι απαραίτητες αυτές αλλαγές δεν επιτυγχάνονται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών^{2,3}, που είναι δυνατό να επηρεάσουν τη μητέρα, το έμβρυο ή και τους δύο. Οι συνηθέστερες και συνάμα σοβαρότερες επιπλοκές αφορούν στις υπερτασικές διαταραχές στην κύηση, στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ειρήνη Φυλάκη, Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 36 Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310999620 • Κιν.: 6936609209 • E-mail: flakiei@gmail.com

και στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου.

Η αρτηριακή σκληρία, που αφορά σε αλλαγή των δομικών κυρίως χαρακτηριστικών του τοιχώματος των αγγείων, φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των παραπάνω νοσηρών καταστάσεων που επιπλέκουν την κύηση, αλλά και σε πληθώρα καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελώντας ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου^{3,4,5-12,13}. Εύστοχα, λοιπόν, ορισμένοι συγγραφείς χαρακτηρίζουν την περίοδο της εγκυμοσύνης ως ένα “stress-test” για τον οργανισμό της μητέρας, που πιθανώς θα αποκαλύψει προϋπάρχουσα αγγειακή δυσλειτουργία (“unmasking”)¹⁴⁻¹⁶.

Άξιο λόγου, ωστόσο, είναι πως δεν παρατηρείται σύμπτωση απόψεων στη βιβλιογραφία για τον αν η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα εντέλει των υπερτασικών, κυρίως, διαταραχών της κύησης^{2,4,12,17-19}. Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί πως η αρτηριακή σκληρία είναι δυνατό να επηρεαστεί από ποικίλους παράγοντες, όπως συγγενείς καρδιοπάθειες της μητέρας και αγγειίτιδες, στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό των οποίων εμπλέκονται αυτοαντισώματα (ΣΕΛ, σ. Sjögren)^{20,21}.

Οι συνεχώς αναπτυσσόμενες μη επεμβατικές μέθοδοι προσδιορισμού της αρτηριακής σκληρίας, με κυριότερο εκπρόσωπο την τονομετρία, θα διευκολύνουν τον κλινικό ιατρό στην ανίχνευση των κυήσεων υψηλού κινδύνου, με ό,τι αυτό συνεπάγεται ως προς την έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών που προαναφέρθηκαν και τη βέλτιστη αντιμετώπισή τους, ορίζοντας την αρτηριακή σκληρία ως πιθανό προγνωστικό εργαλείο²², αλλά και στην καλύτερη προσέγγιση των γυναικών αυτών μακροπρόθεσμα, αφού φαίνεται πως διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{9,11,13,16,23}.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές φαίνεται πως επηρεάζουν το 5%-15%^{21,24} των κυήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ μπορούν να ταξινομηθούν και να ορισθούν ως ακολούθως²⁵⁻²⁷:

1. Χρόνια αρτηριακή υπέρταση: Αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ>140 mmHg ή/και ΔΑΠ>90 mmHg) ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής προ της κύησης ή πριν να συμπληρωθεί η 20^η εβδομάδα αυτής.

2. Υπέρταση της κύησης: Αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ>140 mmHg ή/και ΔΑΠ>90 mmHg) που εμ-

φανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα κύησης και υποχωρεί πριν την παρέλευση 12 εβδομάδων από τον τοκετό, χωρίς ποτέ να παρατηρείται συνοδός πρωτεϊνουρία (>300 mg/24ωρο). Εμφανίζεται στο 10%-12% των κυήσεων, ενώ περίπου το 15% (7%-46%) των περιπτώσεων καταλήγει σε προεκλαμψία^{21,27,28}.

3. Προεκλαμψία: Αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ>140 mmHg ή/και ΔΑΠ>90 mmHg), με συνοδό πρωτεϊνουρία (>300 mg/24ωρο), μετά την 20^η εβδομάδα κύησης, σε προηγουμένως νορμοτασιζές γυναίκες. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, ωστόσο, η πρωτεϊνουρία δεν είναι πια απαραίτητη και αναγκαία συνθήκη για τη διάγνωση της προεκλαμψίας, εφόσον υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω^{26,27}:

i) θρομβοπενία (PLT<100.000/μL)

ii) έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (cre>1,1 mg/dL ή διπλασιασμός της τιμής αναφοράς, σε απουσία άλλης νεφρικής νόσου)

iii) διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (διπλασιασμός τιμών τρανσαμινασών)

iv) πνευμονικό οίδημα

v) νευρολογικές ή οπτικές διαταραχές

*Ξεχωριστή κλινική οντότητα φαίνεται πως αποτελεί η προεκλαμψία που επιπλέκει χρόνια αρτηριακή υπέρταση.

4. Εκλαμψία: Πρόκειται για τη σοβαρότερη μορφή των υπερτασικών διαταραχών, που αφορά σε προεκλαμψία που επιπλέκεται από γενικευμένους επιληπτοειδείς σπασμούς.

Από τις διαταραχές που αναφέρθηκαν παραπάνω, η προεκλαμψία είναι αυτή στην οποία έχει παρατηρηθεί ως τώρα υψηλότερος βαθμός αρτηριακής σκληρίας^{21,23,29-32}, κάτι που φαίνεται να μην υποστρέφει, τουλάχιστον άμεσα, το διάστημα που έπεται του τοκετού, όπως συμβαίνει στις υπόλοιπες περιπτώσεις³⁰.

Η συνεχώς αυξανόμενη ηλικία των πρωτοτόκων γυναικών, ιδιαίτερα στις Δυτικές κοινωνίες, οδηγεί σε αύξηση της επίπτωσης της προεκλαμψίας, δεδομένου του γεγονότος πως η ηλικία της επιτόκου αποτελεί κύριο επιβαρυντικό παράγοντα στην εμφάνισή της. Σε συνδυασμό με τη βαρύτητα των αρνητικών επιπτώσεων που η προεκλαμψία μπορεί να επιφέρει όσον αφορά την έκβαση της κύησης, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη της εκτενέστερης αναφοράς στη συγκεκριμένη κλινική οντότητα.

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, επηρεάζει το 2%-8% των κυήσεων παγκοσμίως^{2,3,12,18,19,29,31,33}, ενώ φαίνεται πως η συχνότητά της είναι υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες^{3,17}. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα αυξημένης μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνητότητας^{3,6,10,23}, λόγος για τον οποίο κρίνεται σημαντική η έγκαιρη πρόγνωση και παρέμβαση στις κυήσεις εκείνες που αποδεικνύονται υψηλού κινδύνου. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της είναι η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας, το ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση (που οδήγησε σε γέννηση νεογνού χαμηλότερου βάρους σώματος και ημερομηνία τοκετού νωρίτερα από την αναμενόμενη), η προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια ή θρομβοπενία, η πολλαπλή κύηση, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η μαύρη φυλή, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος^{2,19,26}.

Παθολογική φυσιολογία

Εύστοχα χαρακτηρίζεται η προεκλαμψία ως «η νόσος των θεωριών»²⁹, αφού ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δεν είναι γνωστός. Από την πλειονότητα των συγγραφέων αναφέρεται πως κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η διαταραχή στον σχηματισμό του πλακούντα (πλακουντιοποίηση)²¹, ήδη από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης (5^η-9^η εβδομάδα). Πιο αναλυτικά, η αδυναμία των κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης να εισχωρήσουν στον αυλό των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας, έχει ως αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται η αγγειακή αναδιαμόρφωση και να διατηρούνται υψηλές αγγειακές αντιστάσεις, γεγονός που οδηγεί σε σχετική ισχαιμία του πλακούντα, με επακόλουθη απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων (μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες)^{3,19,23,31,34}. Τελικό αποτέλεσμα των διεργασιών αυτών είναι η ενδοθηλιακή βλάβη. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν πως ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται κυρίως στην προεκλαμψία πρώιμης-έναρξης (early-onset, <34^η εβδομάδα κύησης)^{3,10,35}.

Όσον αφορά την προεκλαμψία όψιμης-έναρξης (late-onset, >34^η εβδομάδα), αναφέρεται πως η αρτηριακή σκληρία που παρατηρείται οφείλεται σε δομικές αλλαγές του αγγειακού τοιχώματος (μείωση της ελαστικής και αύξηση των «σκληρότερων» ινών κολλαγόνου). Οι αλλαγές αυτές αποδίδονται σε παράγοντες και χαρακτηριστικά της

μητέρας^{3,31}, όπως η αρτηριακή υπέρταση³⁶, η μεγαλύτερη ηλικία³⁶, η παχυσαρκία³⁷. Για τον λόγο αυτό θεωρείται πως η προεκλαμψία «αποκαλύπτει» συστηματικά προϋπάρχουσα αγγειακή δυσλειτουργία, που έρχεται στην επιφάνεια λόγω των αυξημένων αναγκών της κύησης (“unmasking”)^{14,15}.

Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας

Όπως προαναφέρθηκε, η προεκλαμψία είναι μια κατάσταση αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων, με την αγγειοδιαστολή που παρατηρείται στη φυσιολογική κύηση να μην συντελείται στην περίπτωση αυτή. Ως εκ τούτου, η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη διαστολή (Flow-Mediated Dilation, FMD) ανευρίσκεται μειωμένη στις εγκυμονούσες που εμφανίζουν προεκλαμψία^{15,19,23,29,32,38,39}. Όμως, παρότι η μέθοδος αυτή θεωρείται κλασική στη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας^{32,40,41}, ο αυξημένος χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωσή της⁴² έχει οδηγήσει στην αντικατάστασή της, στην καθ’ ημέρα κλινική πράξη, από τη συντομότερη στη διεξαγωγή της τονομετρία (applanation tonometry), η οποία θεωρείται προγνωστικά ισάξια^{15,39}.

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) έχει πλέον καθιερωθεί ως μέθοδος εκλογής (“gold standard”) υπολογισμού της αρτηριακής σκληρίας^{4,15,17,23,32,38}, ενώ η εκτίμησή της πριν τη 14^η εβδομάδα κύησης, θα μπορούσε να λειτουργήσει ως χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για την εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην κύηση²¹. Υπάρχει η δυνατότητα προσδιορισμού της κυματομορφής στον καρωτιδο-μηριαίο άξονα (carotid-femoral, cfPWV)⁴³ ή τον καρωτιδο-κερκιδικό (carotid-radial, crPWV). Η cfPWV ανευρίσκεται σαφώς αυξημένη στην προεκλαμψία^{2,4,6,9,10,15,19,23,30,31,35,39,44,45}, ενώ το ποσοστό της αύξησής τους φαίνεται πως διαφέρει μεταξύ των υποκατηγοριών της νόσου (παραδείγματα χάριν, υψηλότερες τιμές στην early-onset)¹⁹. Αντίθετα, διαφορετικές τάσεις εμφανίζει η crPWV σε διάφορες μελέτες^{4,6,9,17,23,32}.

Διχογνωμία υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με την τάση του αυξητικού δείκτη (Augmentation Index, AIx) στις περιπτώσεις προεκλαμψίας. Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται πως, παρά την ανεύρεση υψηλότερων τιμών^{3,4,8,10,17,23,31,32,44-46}, η διαφορά που παρατηρείται μεταξύ των φυσιολογικών κυήσεων και αυτών που επιπλέκονται από προεκλαμψία δεν είναι στατιστικά σημαντική^{2,8,19}. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός πως

ο ΑΙχ είναι δείκτης της αγγειακής σκληρίας σε περιφερικό επίπεδο από ό,τι η PWV³⁸, στις μικρότερες, μυϊκού τύπου αρτηρίες¹⁷, όπου εξορισμού δεν παρατηρούνται οι αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα, όπως στις μεγαλύτερες, ελαστικές αρτηρίες², αλλά η σκληρία αποδίδεται κυρίως στην αγγειοσύσπαση^{35,38,44}. Κατά συνέπεια δεν μεταβάλλεται η ανάκλαση του σφυγμικού κύματος². Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν αναιρεί την υψηλότερη προγνωστική αξία του αυξητικού δείκτη όσον αφορά την προεκλαμψία (ευαισθησία 50%-57%) συγκριτικά με την περιφερική αρτηριακή πίεση (ευαισθησία 24%-35%)²¹.

Σημαντικό είναι το γεγονός πως, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, τόσο οι μετρήσεις της PWV (cf/cf) όσο και του ΑΙχ στην προεκλαμψία παραμένουν ανεξάρτητες από τη χρήση ή όχι αντιυπερτασικής αγωγής, αλλά και από το είδος της ήδη χορηγούμενης². Ωστόσο, οι *Kaluba et al.*, όπως και οι *Boutouyrie et al.* αναφέρουν πως ο ΑΙχ είναι πιθανό να επηρεαστεί από τη χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων, επομένως με τον προσδιορισμό του είναι δυνατό να εκτιμηθεί η δραστηριότητα αυτών^{4,17,47}.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της ολοσωματικής ρεογραφίας (Whole-body Impedance Cardiography), επιβεβαιώνεται η αυξημένη αρτηριακή σκληρία στις μεγάλες, ελαστικού τύπου αρτηρίες, αλλά και η αγγειοσύσπαση των μικρότερων, μυϊκού τύπου αρτηριών, στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης, σε μεγαλύτερο βαθμό στην προεκλαμψία³⁶. Πιο συγκεκριμένα, από τους *Estensen et al.* ανευρέθη αύξηση της βιο-αντίστασης (bio-impedance) κατά 37% και μείωση της αγγειακής ευενδοτότητας κατά 12%, στο τέλος της κύησης³³.

Η αυξημένη σκληρία φαίνεται πως παρατηρείται και στο φλεβικό σκέλος του αγγειακού δέντρου. Η εργασία των *Gyselaers et al.*, μέσω της μεθόδου της θωρακικής ρεογραφίας, ανέδειξε φλεβική δυσλειτουργία στην προεκλαμψία, εκφραζόμενη ως αύξηση του φλεβικού τόνου, περισσότερο έκδηλη στις βαρύτερες μορφές της νόσου (early-onset)^{29,48}. Επιπλέον, φαίνεται πως η παρεμπόδιση της φλεβικής ροής λόγω των αυξημένων αντιστάσεων συμβάλλει στην εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας, με παθοφυσιολογικό μηχανισμό που μοιάζει με άλλες διαταραχές (θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, καρδιονεφρικό σύνδρομο)⁴⁸. Εγείρεται, κατά συνέπεια, το ερώτημα αν είναι χρήσιμη

η εκτίμηση και του φλεβικού δικτύου στο πλαίσιο της έγκαιρης πρόγνωσης της προεκλαμψίας.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης που εμφανίζεται για 1^η φορά κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει το 1%-14% των κήσεων παγκοσμίως^{49,50}. Η αυξητική τάση στη συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη κύησης (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια φαίνεται πως έχει άμεση συσχέτιση με την αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας³⁵, μεμονωμένης ή ακόμη και στο πλαίσιο μεταβολικού συνδρόμου. Ακόμη, είναι κοινώς αποδεκτό πως ο διαβήτης κύησης αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II μακροπρόθεσμα (8πλάσιος κίνδυνος σε 10ετή παρακολούθηση)^{35,49}.

Στην περίπτωση των διαβητικών κήσεων ανευρίσκεται αυξημένη αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή αντανακλάται στις αυξημένες τιμές της PWV^{7,38} (κατά 10% περίπου)³⁵, αλλά και του ΑΙχ^{20,38}, ομοίως με τις περιπτώσεις προεκλαμψίας, δικαιολογώντας με τον τρόπο αυτό τη μεταξύ τους θετική συσχέτιση³⁵. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος φαίνεται να προσεγγίζει τις φυσιολογικές τιμές όσο βελτιώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος⁴⁹. Όπως γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης αποτελεί προγνωστικό δείκτη μεταγενέστερης εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου^{7,9}, όπως και ο σακχαρώδης διαβήτης σε μη εγκύους (αύξηση PWV~17%)^{35,49}, βάσει της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵⁰ που παρατηρείται και στις δύο περιπτώσεις. Στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό έρχονται να προσθέσουν οι *Lekva et al.*, όπως και άλλοι συγγραφείς, την αυξημένη αθηρογένεση και τη μεταβολή του λιπιδαιμικού προφίλ που έπεται μιας διαβητικής κύησης^{7,35,49,50}.

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Τριάντα εκατομμύρια νεογνά παγκοσμίως γεννιούνται με χαμηλό βάρος γέννησης, χαρακτηριζόμενα ως μικρά για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age, SGA)⁵¹. Το 15%-25% αυτών σχετίζεται με προεκλαμψία (100.000/έτος με βάρος γέννησης <1.500 gr στις ΗΠΑ)¹⁸, ενώ μισό εκατομμύριο αποθνήσκει σε έδαφος προεκλαμψίας⁴⁵. Στις περιπτώσεις αυτές ανευρίσκονται αυξημένες τιμές

του AIX^{38,45}, ενώ η PWV δεν φάνηκε να εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις κινήσεις που επιπλέκονται με προεκλαμψία και οδηγούν σε SGA από αυτές με νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης². Ωστόσο, πρέπει να διερευνηθεί αν η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intra-Uterine Growth Restriction, IUGR) είναι αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία επιδρά αρνητικά στην επαρκή αιμάτωση της εμβρυο-πλακουντιακής μονάδας, ή επειδή ο τοκετός λαμβάνει χώρα συνήθως νωρίτερα στις κινήσεις εκείνες που επιπλέκονται από υπέρταση^{5,18}. Πρέπει όμως να αναφερθεί πως ακόμη και σε νορμοτασικές κινήσεις η ανεύρεση υψηλότερων τιμών της PWV (ακόμη και κατά 1 m/sec), του AIX ή της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, δείκτες αυξημένης αρτηριακής σκληρίας, σχετίζεται με μείωση του βάρους γέννησης κατά 18% περίπου^{52,53}.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΠΛΑΚΕΙΣΑ ΚΥΗΣΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) περίπου 17,9 εκατομμύρια άνθρωποι ανά την υφήλιο κάθε χρόνο εμφανίζουν κάποιο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα. Για το γυναικείο φύλο η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου (1 στους 3 θανάτους ετησίως)^{13,54}. Αυτό, βέβαια, δεν αναιρεί το γεγονός πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που διατρέχουν οι γυναίκες είναι σαφώς μικρότερος από ό,τι οι άντρες, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (20-79 ετών)^{51,55,56}.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ουσιαστικά αποτέλεσμα της γήρανσης του αγγειακού δέντρου, με χαρακτηριστική αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος κατά 6% ανά 10ετία, σε υγιή πληθυσμό⁵⁷. Δύο μεγάλες μελέτες, η Framingham Study και η Rotterdam Study, συσχέτισαν την ανεύρεση υψηλότερων τιμών της PWV, ως δείκτη εγκατεστημένης αρτηριακής σκληρίας, με αυξημένο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (κατά 48%, 18 έτη μετά την επιπλακείσα κύηση)^{5,11,19,23,58,59}, ενώ οι *Vlachopoulos et al.* αναφέρουν πως για κάθε 1 m/sec που προστίθεται στη μετρούμενη PWV, αυξάνεται κατά 14%-15% ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου⁶⁰. Εύλογα, λοιπόν, προκύπτει το ερώτημα αν και σε τι βαθμό επηρεάζουν τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου οι νόσοι εκείνες που επιπλέκουν την κύηση, αυξάνοντας την αρτηριακή

σκληρία. Κυριότερος εκπρόσωπος των νοσημάτων αυτών, που ίσως έχει μελετηθεί και εκτενέστερα, είναι η προεκλαμψία.

Αρτηριακή σκληρία μετά την προεκλαμψία και τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης

Αρκετοί συγγραφείς θέλησαν να εξετάσουν το ενδεχόμενο υποστροφής της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας που παρατηρείται στην προεκλαμψία μετά τον τοκετό, που συνεπάγεται την άρση του κυριότερου εκλυτικού αιτίου της νόσου, την αποβολή, δηλαδή, του πλακούντα. Σε μετρήσεις που έγιναν έξι εβδομάδες έως και τρία χρόνια μετά το πέρας μιας επιπλακείσας κύησης ανευρέθη υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και γυναίκες που είχαν μια φυσιολογική κύηση^{15,30,35,44}. Πρέπει επίσης να αναφερθεί πως τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται (παρά την υποχώρηση της φλεγμονής με την αφαίρεση του υποξαιμικού πλακούντα), ίσως λόγω της διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβανε η επίτοκος, στα πλαίσια είτε υπερτασικής διαταραχής, είτε σακχαρώδους διαβήτη κύησης³⁵. Ακολουθεί στη συνέχεια πτωτική πορεία, χωρίς όμως, καθώς φαίνεται, να προσεγγίζει τα φυσιολογικά, προ-κύησης επίπεδα. Η εμμένουσα αυτή αρτηριακή σκληρία υποδηλώνεται και από το γεγονός πως σε κύηση που ακολουθεί την επιπλακείσα, δεν παρατηρείται η αναμενόμενη μείωση των αγγειακών αντιστάσεων την 5^η-7^η εβδομάδα^{21,35,36}.

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη όσα έχουν έως τώρα αναφερθεί, θεωρείται πιθανό πως οι δομικές και λειτουργικές αλλαγές του αγγειακού τοιχώματος που συντελούνται στα πλαίσια των υπερτασικών διαταραχών και του σακχαρώδους διαβήτη κύησης, δεν υποστρέφουν πλήρως, ακόμη και αρκετό καιρό μετά το πέρας αυτής^{7,21}. Δεδομένου του γεγονότος πως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι ευνόητοι οι λόγοι για τους οποίους η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG) κατέταξαν την προεκλαμψία ως μείζονα παράγοντα στη διαστρωμάτωση του καρ-

διαγγειακού κινδύνου, δίπλα στους παραδοσιακούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, το σωματικό βάρος και η άσκηση^{10,13,26,61}.

Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως το ιστορικό προεκλαμψίας οδηγεί σε διπλασιασμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και της καρδιαγγειακής θνητότητας. Αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται με τετραπλάσια συχνότητα μακροπρόθεσμα²⁹, ενώ η συχνότητα είναι πολλαπλάσια για τις περιπτώσεις εκείνες που ο τοκετός λαμβάνει χώρα πριν την 34^η εβδομάδα κύησης, λόγω της προεκλαμψίας (pre-term preeclampsia)^{11,62}, αλλά και σε 2^ο επεισόδιο προεκλαμψίας, σε επόμενη κύηση (recurrent preeclampsia)¹¹. Διπλάσιος επίσης είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικής νόσου, ακόμη και 10-15 χρόνια μετά την κύηση²⁹. Παρόμοια αυξητική τάση εμφανίζει η επίπτωση δύο ακόμη νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, με τριπλάσια και εξαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης, αντίστοιχα^{11,63-65}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των νοσημάτων που συνηθέστερα επιπλέκουν την κύηση, δηλαδή της προεκλαμψίας και του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Αποτελεί επίσης στοιχείο του παθοφυσιολογικού μηχανισμού των κυριότερων καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η στεφανιαία νόσος και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV), που έχει καθιερωθεί ως η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρότητας, φαίνεται πως μπορεί να συμβάλλει αρχικά στην έγκαιρη πρόγνωση των επιπλοκών της κύησης, πέραν της λήψης του ατομικού ιστορικού, ώστε να γίνουν οι απαραίτητες εκείνες παρεμβάσεις που θα βελτιώσουν την έκβαση αυτής. Οι παρεμβάσεις αυτές, πέρα από την εντατική ιατρική παρακολούθηση, και την ενδεικνυόμενη αντιυπερτασική αγωγή, αφορά στη χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (συνήθως < 100 mg)^{66,67}, μετά την παρέλευση της 12^{ης} εβδομάδας κύησης, ή στατίνης (πρωβαστατίνη)⁶⁸, των οποίων η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μένει να αποσαφηνιστεί με περισσό-

τερα ερευνητικά δεδομένα.

Είναι πλέον κοινώς αποδεκτό πως η προεκλαμψία συνδέεται με υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου μακροπρόθεσμα⁶⁹, πιθανώς σε βάση κοινών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η φλεγμονή που οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η παχυσαρκία και η ινσουλινο-αντίσταση¹⁶. Για τον λόγο αυτό τίθεται από ορισμένους συγγραφείς το θέμα της συμπερίληψης της προεκλαμψίας στα διαγράμματα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το Framingham Risk Score). Ωστόσο, παρά την αποδοχή της προαναφερθείσας συσχέτισης, δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σαφείς οδηγίες σχετικά με τα μέτρα πρόληψης που θα έπρεπε να λαμβάνονται για τις γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας¹⁶. Οι μέχρι τώρα συστάσεις αφορούν τα γενικότερα μέτρα πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η διακοπή του καπνίσματος, η απώλεια βάρους και η εντατικότερη σωματική άσκηση, καθώς και τον πιο ενδελεχή και προωμότερο καρδιολογικό έλεγχο των γυναικών αυτών^{11,13,61}.

Όπως, λοιπόν, γίνεται αντιληπτό η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας αποτελεί ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού, προκειμένου να εξασφαλισθούν τόσο η βέλτιστη έκβαση των κυήσεων υψηλού κινδύνου, όσο και η πρόωμη ανίχνευση γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μετά από μια επιπλοκή κύησης, με σκοπό την έγκαιρη παρέμβαση¹⁶. Συμπληρωματικά, επιτακτική κρίνεται η ανάγκη θέσπισης σαφών κατευθυντήριων οδηγιών, προς όφελος αυτής της ευαίσθητης κοινωνικής ομάδας.

SUMMARY

Fylaki E, Pikilidou M, Zembekakis P

Changes in arterial stiffness indices in complicated pregnancy and cardiovascular risk

Arterial Hypertension 2020; 29: 57-65.

It is widely known that pregnancy, in order to be completed without any problems for both mother and fetus, leads to remarkable changes in the cardiovascular system of the mother, in order to meet the increased needs that arise. In some cases, however, these changes are not achieved, resulting in various complications, such as the development of gestational hypertension, with or without proteinuria, and

gestational diabetes mellitus, as well as intrauterine growth restriction, leading in low-weight neonates. A common site of most diseases that commonly complicate pregnancy is increased arterial stiffness, but it also appears to be an indicator of increased cardiovascular risk. New non-invasive methods facilitate the detection of this increase at an early stage. The purpose of this review is to report changes in arterial stiffness markers, indicating vascular dysfunction, and their contribution both to the prognosis of pregnancy complications and to the assessment of long-term cardiovascular risk.

Key-words: Pulse wave velocity, augmentation index, arterial stiffness, preeclampsia, cardiovascular risk.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Andolf E, Kahan T, Iacobaeus C, Jörneskog G, Thorsell M, Bremme K. The vascular tree during pregnancy and at follow-up – A longitudinal study of maternal vascular function. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 67-99. doi:10.1016/j.preghy.2013.04.029
- Kaihura C, Savvidou MD, Anderson JM, Mceniery CM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: 759-764. doi:10.1152/ajpheart.01106.2008.-Pre
- Namugowa A, Iputo J, Wandabwa J, Meeme A, Buga GAB. Comparison of arterial stiffness in preeclamptic and normotensive pregnant women from a semi-rural region of South Africa Comparison of arterial stiffness in preeclamptic and normotensive pregnant women from a semi-r. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39(3): 277-283. doi:10.1080/10641963.2016.1254227
- Robb AO, Mills NL, Din JN, et al. Influence of the Menstrual Cycle, Pregnancy, and Preeclampsia on Arterial Stiffness. *Hypertension* 2009; 53(6): 952-958. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130898
- Ehrenthal DB, Goldstein ND, Wu P, Rogers S, Townsend RR, Edwards DG. Arterial stiffness and wave reflection 1 year after a pregnancy complicated by hypertension. *J Clin Hypertens* 2014; 16(10): 695-699. doi:10.1111/jch.12398
- Liu J, Wang H, Zhao H, Liu H, Li J, Zhou Y. Arterial stiffness for the prediction of the gestational diabetes, gestational hypertension, and pre-eclampsia. *J Am Soc Hypertens* 2015; 45(9): 29-33. doi:10.1016/j.jash.2015.03.073
- Lekva T, Bollerslev J, Norwitz ER, et al. Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2015; 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0136892
- Zera C, Caughey A, Kovo M, et al. Arterial stiffness is higher in early pregnancy in women who will develop preeclampsia. *AJOG* 2008; 09: 743. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.741
- Phan K, Gomez Y, Gorgui J, et al. Arterial Stiffness and Hemodynamics in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes: a Prospective Longitudinal Study. *Can J Cardiol* 2015; 31(10): S58. doi:10.1016/j.cjca.2015.07.135
- Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obs Gynecol* 2012; 40: 28-34.
- Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol* 2015; 39: 276-283. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.006
- Septivera Y, Ernawati E, Ilham Aldika Akbar M, et al. Preeclampsia and arterial stiffness: A 10-year follow up of previous preeclamptic women. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* 2015; 5: 72-73. doi:10.1016/j.preghy.2014.10.143
- Βαμβάκου Γ, Κατσή Β, Βαρούνης Χ, Μαζοής Θ. Προ-ελαμψία και μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος σε γυναίκες. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2016; 25(1): 21-25.
- Monika Sanghavi, MD; John D. Rutherford, MB ChB F, P. Cardiovascular Management in Pregnancy. *Circulation* 2014; 130: 273-282. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.114.009029
- Morris EA, Bernstein IM. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(1): 22-23. doi:10.1002/uog.17374
- Groenhof TKJ, van Rijn BB, Franx A, Roeters van Lennep JE, Bots ML, Lely AT. Preventing cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: Searching for the how and when. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(16): 1735-1745. doi:10.1177/2047487317730472
- Kaluba L, Vwalika B, Jere M, Goma FM. Carotid-radial Pulse Wave form and Velocity in Normotensive and Hypertensive Pregnant Women at University Teaching Hospital (UTH), Lusaka, Zambia. *Cardiol Angiol An Int J* 2015; 3(4): 107-114. doi:10.9734/CA/2015/19997
- Walther T, Voss A, Baumert M, et al. Cardiovascular variability before and after delivery: Recovery from arterial stiffness in women with preeclampsia 4 days post partum. *Hypertens Pregnancy* 2014; 33(1): 1-14. doi:10.3109/10641955.2013.821481
- Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal Arterial Stiffness in Women Who Subsequently Develop Pre-Eclampsia. *PLoS One* 2011; 6(5): e18703. doi:10.1371/journal.pone.0018703
- Moodley S, Arunamata A, Stauffer KJ, et al. Maternal Arterial Stiffness and Fetal Cardiovascular Physiology in Diabetic Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52(5): 654-661. doi:10.1002/uog.17528
- Lim WY, Saw SM, Tan KH, Yeo GS, Kwek KY. A cohort evaluation on arterial stiffness and hypertensive disorders in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 160.
- Osman MW, Leone F, Nath M, et al. Diurnal variation and repeatability of arterial stiffness and cardiac output measurements in the third trimester of uncomplicated pregnancy. *J Hypertens* 2017; 12(35): 2436-2442.
- Hausvater AA, Giannone T, Gomez Sandoval Y-H, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2011; 30: 17-33. doi:10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f

24. Committee on OP. First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obs Gynecol* 2015; 126(3): 25-27.
25. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 124-132. doi:10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5
26. ACOG. *Hypertension in Pregnancy - Guidelines*; 2010.
27. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 1-10.
28. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5): 979-983. doi:10.1067/mob.2001.112905
29. Wown V. *Digital Pulse Wave Analysis of Maternal Arterial Stiffness in Pregnancy*; 2018.
30. JAIN S, JAIN V, GUPTA S, KUMARI S. Changes in arterial stiffness in pregnancy induced hypertension following delivery. *Int J Cardiol* 2009; 137: S96. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.324
31. Oylumlu M, Oylumlu M, Yuksel M, et al. A simple method for the assessment of arterial stiffness in pre-eclamptic patients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(8): 531-537. doi:10.3109/10641963.2014.913608
32. Torrado J, Farro I, Zócalo Y, et al. Preeclampsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recruitable Endothelial Dysfunction. *Int J Hypertens* 2015; 2015: 1-12. doi:10.1155/2015/720683
33. Estensen M-E, Remme EW, Grindheim G, et al. Increased Arterial Stiffness in Pre-eclamptic Pregnancy at Term and Early and Late Postpartum: A Combined Echocardiographic and Tonometric Study. *Am J Hypertens* 2013; 26(4): 549. doi:10.1093/ajh/hps067
34. Μπουχλαριώτου Σ, Λιακόπουλος Β, Στεφανίδης Ι. Προεκλαμψία – Σύγχρονα δεδομένα. *Ελληνική Νεφρολογία* 2011; 23(4): 231-251.
35. Karkkainen H. *The Ambulatory Arterial Stiffness Index and Carotid Stiffness in Pregnancy*; 2013. http://publications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-1267-1/urn_isbn_978-952-61-1267-1.pdf.
36. Tihtonen KMH, Kööbi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 180-186. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.12.026
37. Hor K, Chan JKK, Languish JP, Denison FC. Obesity in pregnancy and central arterial stiffness. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(Supplement 1): Fa99-Fa99. doi:10.1136/adc.2011.300163.7
38. Foo FL, Mceniery CM, Lees C, Khalil A, Khalil A. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Haemodynamics: Arterial function. *Ultrasound Obs Gynecol* 2017; 3(50): 324-331.
39. Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, et al. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2): 464-469. doi:10.1016/j.ajog.2006.01.104
40. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation* 2003; 108(17): 2054-2059. doi:10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED
41. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(11). doi:10.1161/JAHA.115.002270
42. Ghossein-Doha C, Khalil A, Lees CC. Maternal hemodynamics: a 2017 update. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(1): 10-14. doi:10.1002/uog.17377
43. Κολλάρη Ε, Γραμματική Μ, Κουμαράς Χ, et al. Η αρτηριακή σκληρότητα ως παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. www.atherosclerosis.gr.
44. Chow Y, Witter M, Dekker G et al. Preeclampsia is associated with persistent arterial stiffness into the postpartum period despite recovery of the vasoconstrictive state. *J Matern Neonatal Med* 2016; 29(sup2): 22-22. doi:10.1080/14767058.2016.1234782
45. Osman MW, Nath M, Breslin E, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 35(1): 1-10. doi:10.1097/HJH.0000000000001664
46. Kuper SG, Tita AT, Allen SE, et al. Central aortic pressure and arterial stiffness as early predictors of gestational hypertension and preeclampsia. *AJOG* 2016; S188. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.373
47. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: The EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55(6): 1314-1322. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999
48. Gyselaers W, Tomsin K, Staelens A, Mesens T, Oben J, Molenberghs G. Maternal venous hemodynamics in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14(212): 1-8. doi:10.1186/1471-2393-14-212
49. Bulzico DA, Zajdenverg L, Cabizuca CA, De Oliveira JEP, Salles GF. Assessment of arterial stiffness in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2011; 29: 227-231. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03471.x
50. Seck A, Agne FD, Fall AS, et al. Insulin resistance and arterial stiffness: impact of gestational diabetes on pulse wave velocity. *Int J Res Med Sci* 2018; 6(9): 2895-2901.
51. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008; 21(5): 521-526. doi:10.1038/ajh.2008.20
52. Elvan-Tas A, Pinar , Franx A, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW. Arterial Stiffness and Fetal Growth in Normotensive Pregnancy. *AJH* 2005; 18: 337-341. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.10.020
53. Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, et al. Maternal arterial stiffness in normotensive pregnant women who subsequently deliver babies that are small for gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(1): 24-27. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.016

54. Women P, Disease C. President's Page Women and Cardiovascular Disease. *Hell J Cardiol* 2010; 5: 283-284.
55. Saeed A, Nambi V, Sun W, et al. Short-Term Global Cardiovascular Disease Risk Prediction in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22): 2527-2536. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.050
56. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113(6): 791-798. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206
57. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68(1): 50-58. doi:10.1161/01.CIR.68.1.50
58. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
59. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113(5): 657-663. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
60. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1318-1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
61. 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(11): 1243-1262. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
62. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Investigating the risk of hypertension shortly after pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obs Gynecol* 2009; 200(5): e60-2. doi:10.1016/j.ajog.2008.10.012
63. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53(6): 944-951. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765
64. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, et al. Preeclampsia as a Risk Factor for Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med* 2013; 10(4): 1-9. doi:10.1371/journal.pmed.1001425
65. Vikse B, Irgens L, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen B. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 8(359): 800-809.
66. Zhu J, Huang R, Zhang J, Ye W, Zhang J. A prophylactic low-dose aspirin earlier than 12 weeks until delivery should be considered to prevent preeclampsia. *Med Hypotheses* 2018; 121: 127-130. doi:10.1016/j.mehy.2018.08.005
67. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs* 2017; 77(17): 1819-1831. doi:10.1007/s40265-017-0823-0
68. Marrs CC, Costantine MM. Should We Add Pravastatin to Aspirin for Preeclampsia Prevention in High-risk Women? *Clin Obstet Gynecol* 2016; 60(1): 161-168.
69. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2007; 335(7627): 974-977. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE.