

مقایسه ضخامت اینتیما مدیای شریان کاروتید در زنان مبتلا

به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم با فشار خون طبیعی

دکتر ملیحه عافیت^۱، دکتر احسان اسماعیل پور^۲، دکتر لیدا جراحی^۳، دکتر

لیلا پور علی^۱، دکتر گلناز ایرانمنش^۴، دکتر نوید دقیقی^۴، دکتر پروانه لایق^{۵*}

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. متخصص رادیولوژی، بیمارستان سجاده، تربت جام، ایران.
۳. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دستیار تخصصی رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۳/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۰۱

خلاصه

مقدمه: پره اکلامپسی یک اختلال چندسیستمی با علت شناسی نامعلوم است که به نظر می رسد در درازمدت می تواند افراد مبتلا را در معرض خطر ابتلاء به بیماری های قلبی - عروقی قرار دهد. از سوی دیگر در مطالعات اخیر به افزایش ضخامت اینتیما مدیا شریان کاروتید (IMT) به عنوان ریسک فاکتوری مستقل، در پیش گویی زودرس ابتلاء به بیماری های آترواسکلروتیک قلبی عروقی اشاره شده است. با توجه به اختلال فونکسیون آندوتلیوم به عنوان مکانیسم پاتوژنتیک مشترک در روند تغییرات آترواسکلروتیک و پره اکلامپسی، مطالعه حاضر با هدف مقایسه ضخامت اینتیما مدیا شریان کاروتید در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و کنترل سالم انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی که در سال ۹۵-۱۳۹۴ انجام شد، ضخامت اینتیما مدیا عروق کاروتید مشترک با استفاده از سونوگرافی در ۳۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی، ۳۰ زن باردار سالم با فشار خون طبیعی و ۳۰ زن سالم غیر باردار که از نظر سن و سن بارداری همسان بودند، اندازه گیری شد، سپس میانگین آن در بین سه گروه مورد مقایسه قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های کای اسکوئر، تست دقیق فیشر، کولموگروف-اسمیروف، آنووا و کروسکال والیس انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین IMT شریان های کاروتید راست و چپ به ترتیب در گروه زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی (۰/۷۸±۰/۰۵) میلی متر و (۰/۷۶±۰/۲۸) میلی متر، در زنان باردار سالم با فشار خون طبیعی (۰/۵۲±۰/۰۱) میلی متر و (۰/۵۳±۰/۰۱) میلی متر) و در زنان سالم غیر باردار (۰/۵۴±۰/۰۱) میلی متر و (۰/۵۶±۰/۰۱) میلی متر) بود که در گروه زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی تفاوت آماری معناداری با دو گروه دیگر وجود داشت (p<۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: IMT به عنوان مارکری مهم و مستقل در پیش گویی زودرس بیماری های آترواسکلروتیک قلبی عروقی، در زنان مبتلا به پره اکلامپسی به طور بارزی بالاتر از دو گروه کنترل می باشد، از طرفی با توجه به ارتباط این فاکتور با خطر افزایش بیماری های آترواسکلروتیک، منطقی است این زنان به عنوان گروه پرخطر بیماری های قلبی - عروقی در نظر گرفته شده و مورد بررسی های غربالگری زودرس بیماری های آترواسکلروتیک قلبی - عروقی قرار گیرند.

کلمات کلیدی: بیماری های قلبی - عروقی، پره اکلامپسی، IMT

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر پروانه لایق؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۲۷۶۳۶۹۲۸؛ پست الکترونیک:

layeghpr@mums.ac.ir

مقدمه

پره‌اکلامپسی یک اختلال چندسیستمی با علت‌شناسی نامعلوم بوده که اغلب با افزایش فشارخون و پروتئینوری همراه است. هرچند شیوع آن در ۸-۳٪ بارداری‌ها گزارش شده است، ولی این عارضه همچنان تقریباً سالانه در جهان مسئول بیش از ۵۰ هزار مرگ مادر می‌باشد (۱).

با وجود کاهش محسوس در میزان پره‌اکلامپسی و تعداد موارد مرگ مادران ناشی از پرفشاری در بارداری در طی سال‌های اخیر، هنوز هم در برخی کشورهای در حال توسعه که میزان مرگ‌ومیر مادران بالاست، اغلب این موارد همراه با پره‌اکلامپسی بوده و حتی در کشورهای دارای میزان کم مرگ‌ومیر مادران، قسمت عمده‌ای از این آمار مربوط به پره‌اکلامپسی و اکلامپسی می‌باشد (۲). از سوی دیگر در مطالعات اخیر به افزایش ضخامت اینتیمای مدیا شریان کاروتید (IMT)^۱ به‌عنوان عامل خطر مهم و مستقل در پیش‌گویی زودرس بیماری‌های قلبی عروقی به ویژه ایسکمی میوکارد در نتیجه وجود پلاک‌های آتروسکلروتیک در سیستم شریان‌های کرونری اشاره شده است (۳-۵). با توجه به اینکه در هر دو روند بیماری‌های آتروسکلروتیک عروقی و پره‌اکلامپسی اختلال فونکسیون آندوتلیوم به‌عنوان مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مشترک مطرح می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف مقایسه ضخامت اینتیمای مدیا شریان کاروتید در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی با گروه کنترل سالم انجام شد تا در صورت وجود اختلاف ضخامت اینتیمای مدیا کاروتید، این گروه از زنان به‌عنوان گروه در معرض خطر بیماری‌های آتروسکلروتیک قلبی عروقی در نظر گرفته شده و توصیه به توجه و مراقبت‌های لازم و پیگیری‌های قلبی عروقی جهت آنان انجام گیرد.

روش کار

این مطالعه مقطعی از مهر ماه سال ۱۳۹۴ تا بهمن سال ۱۳۹۵ بر روی ۳۰ زن باردار (۴۰-۱۹ ساله) که به علت پره‌اکلامپسی زودرس (قبل از هفته ۳۴ بارداری) در بیمارستان امام رضا (ع) و ام‌البنین (س) مشهد بستری

شده بودند، ۳۰ زن باردار سالم با فشار خون طبیعی (که به این دو بیمارستان جهت کنترل بارداری مراجعه کرده بودند) و ۳۰ زن غیر باردار انجام شد. این مطالعه پس از موافقت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد و افراد با استفاده از روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف، وارد مطالعه شدند.

حجم نمونه با توجه به مطالعه یان و همکاران (۶) و فرمول آزمون دو میانگین مربوط به یک صفت کمی در دو جامعه مستقل با $\alpha=0/01$ و $\beta=0/1$ ، تعداد ۳۰ نفر در هر گروه تعیین شد که جهت بررسی دقیق‌تر، ۳۰ زن سالم غیر باردار نولی گراوید با فشارخون طبیعی در محدوده سنی فوق‌الذکر نیز به عنوان گروه شاهد دوم در نظر گرفته شدند. معیارهای خروج شرکت‌کنندگان از مطالعه شامل: وجود فشارخون قبل از بارداری، سابقه پره‌اکلامپسی یا اکلامپسی قبلی، شواهد بالینی بیماری قلبی یا آترواسکلروز، مصرف دخانیات، ابتلاء به دیابت ملیتوس، بیماری تیروئید، بیماری کلاژن واسکولار، سابقه چربی خون بالا و مصرف داروهای مؤثر بر سیستم قلبی عروقی و عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه بود.

تشخیص پره‌اکلامپسی در زنان باردار مورد مطالعه بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) گذاشته شد.

پس از کسب رضایت از بیماران، اطلاعات آنان به‌وسیله پرسشنامه روا شده جمع‌آوری شد. در این پرسشنامه، به سابقه پره‌اکلامپسی در بستگان درجه اول بیمار و همچنین *passive smoker* بودن نیز توجه گردید. هیچ یک از زنان گروه کنترل سابقه فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه نداشتند. گروه مورد و گروه‌های شاهد از نظر سن، میانگین شاخص توده بدنی و تعداد بارداری به صورت گروهی همسان‌سازی شدند؛ به این‌صورت که ابتدا افراد گروه پره‌اکلامپسی وارد مطالعه شدند و پس از بررسی میانگین سن، شاخص توده بدنی و تعداد بارداری، افراد در گروه کنترل که معیارهای ورود به مطالعه و رضایت به شرکت در تحقیق را داشتند، وارد مطالعه شدند.

ارزیابی سونوگرافی ضخامت اینتیمای مدیا شریان‌های کاروتید مشترک در دو گروه زنان باردار در سنین

¹ Carotid intima-media thickness

داده‌های کمی در گروه‌ها از آزمون آنووا و در صورت غیر نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون کروسکال والیس استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۹۰ زن در سه گروه، شامل زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، زنان باردار سالم با فشارخون طبیعی و زنان سالم غیر باردار با فشارخون طبیعی مورد ارزیابی قرار گرفتند. حداقل سن شرکت کنندگان ۱۹ و حداکثر سن آنها ۴۰ سال بود. جدول ۱ ویژگی‌های فردی شرکت کنندگان در سه گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

جدول ۱- ویژگی‌های فردی شرکت کنندگان در سه گروه مورد مطالعه

ویژگی	پره‌اکلامپسی	باردار سالم با فشارخون طبیعی	غیر باردار سالم	سطح معنی‌داری*
سن	۲۹/۸۳±۵/۱	۲۸/۲۶±۵/۱۳	۲۸/۴۶±۵/۹۵	۰/۴۷
شاخص توده بدنی	۲۴/۸۷±۳/۴۲	۲۴/۴۶±۲/۴۳	۲۳/۸۶±۳/۵۱	۰/۴۶

* آزمون آنووا

آنووا استفاده شد که میانگین IMT شریان‌های کاروتید راست و چپ در سه گروه تفاوت آماری معناداری داشت ($p < 0/001$). میانگین ضخامت IMT شریان‌های کاروتید راست و چپ در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، باردار سالم با فشارخون طبیعی و زنان سالم غیر باردار در جدول ۲ و شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است.

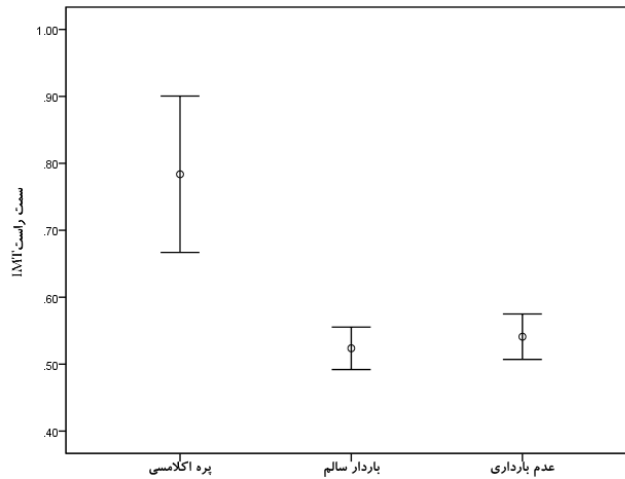
بارداری ۲۰-۳۴ هفته انجام شد. اندازه‌گیری ضخامت اینتیمای مدیا عروق کاروتید با استفاده از دستگاه سونوگرافی مدیسون (Medison Co., Samsung Ltd مدل V20 و X8) و با پروب سطحی ۱۲ MHz- ۷ و در وضعیت خوابیده به پشت (سوپاین) انجام شد. ضخامت اینتیمای- مدیا (IMT) شریان‌های کاروتید توسط یک رادیولوژیست، در حداقل سه ناحیه از شریان کاروتید مشترک دو طرف اندازه‌گیری و سپس میانگین آن ثبت گردید. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر و در صورت نیاز از تست دقیق فیشر و جهت بررسی برای متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف- اسمیروف استفاده شد. جهت بررسی تفاوت

بر اساس آزمون آنووا، سه گروه از نظر میانگین سن و شاخص توده بدنی تفاوت آماری معناداری نداشتند (به ترتیب $p=0/46$, $p=0/47$). بر اساس آزمون کولموگروف اسمیرونوف، ضخامت اینتیمای در سه گروه مورد مطالعه نرمال بود ($p > 0/05$). لذا جهت مقایسه بین میانگین IMT در سه گروه از آزمون

جدول ۲- مقایسه میانگین IMT شریان‌های کاروتید راست و چپ در سه گروه مورد مطالعه

میانگین ± انحراف معیار IMT	پره‌اکلامپسی	باردار سالم با فشارخون طبیعی	غیر باردار سالم	سطح معنی‌داری*
شریان کاروتید راست	۰/۷۸ ± ۰/۰۵	۰/۵۲ ± ۰/۰۱	۰/۵۴ ± ۰/۰۱	< ۰/۰۰۱
شریان کاروتید چپ	۰/۷۶ ± ۰/۲۸	۰/۵۳ ± ۰/۰۱	۰/۵۶ ± ۰/۰۱	< ۰/۰۰۱

* آزمون آنووا



شکل ۱- مقایسه میانگین IMT شریان کاروتید مشترک راست در سه گروه شرکت کننده

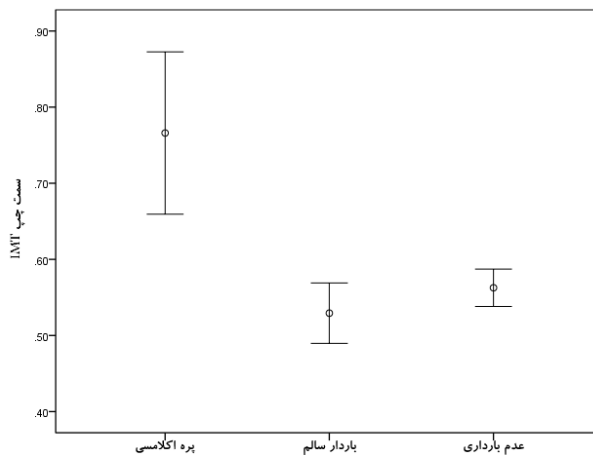
ضخامت اینتیمیا مدیا در هر دو سمت در گروه پره-اکلامپسی با دو گروه دیگر متفاوت بود (به ترتیب $p < 0.001$ ، $p = 0.001$) و گروه‌های زنان باردار با فشارخون طبیعی و زنان سالم غیر باردار با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند (در سمت راست $p = 0.829$ و چپ $p = 0.382$) (جدول ۳).

همچنین میانگین IMT شریان‌های کاروتید دو طرف در گروه زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی 0.77 ± 0.29 میلی‌متر، زنان باردار سالم با فشارخون طبیعی 0.52 ± 0.09 میلی‌متر و در زنان سالم غیر باردار 0.55 ± 0.07 میلی‌متر بود که بین سه گروه تفاوت آماری معناداری داشت ($p < 0.001$). بر اساس آزمون تعقیبی Dunnett T3 در مقایسه دو به دوی گروه‌ها، میانگین

جدول ۳- مقایسه میانگین IMT در گروه پره‌اکلامپسی با گروه‌های کنترل

گروه مورد بررسی	مقایسه با گروه	اختلاف میانگین	انحراف معیار	سطح معنی‌داری*
پره‌اکلامپسی	باردار سالم با فشار خون طبیعی	0.26	0.059	<0.001
	غیر باردار سالم	0.24	0.059	0.001
پره‌اکلامپسی	باردار سالم با فشار خون طبیعی	0.23	0.05	<0.001
	غیر باردار سالم	0.21	0.053	0.002

* آزمون دانت T3



شکل ۲- مقایسه میانگین IMT شریان کاروتید مشترک چپ در سه گروه شرکت کننده

بحث

پره‌اکلامپسی ایجاد شده در حاملگی و بیماری‌های قلبی - عروقی عوامل خطر مشترکی همچون چاقی، التهاب، دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین دارند (۷، ۸). همچنین تغییرات متابولیک تشدید یافته در پره‌اکلامپسی مانند مقاومت به انسولین، باعث تشدید پیشرفت آترواسکلروز در این زنان می‌شود (۱۰، ۹). در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که سابقه پره‌اکلامپسی، یک عامل خطر مستقل برای ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در این افراد است (۱۱، ۱۲) و خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در میان زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی ۱۲-۸ برابر بیشتر از زنان بدون سابقه پره‌اکلامپسی و یا فوت شده به علت بیماری‌های قلبی - عروقی بوده است (۱۳). در اولین مراحل ایجاد آترواسکلروزیس، لایه اندوتلیال عروق فعال می‌شود و سپس اختلال در عملکرد اندوتلیال ایجاد می‌شود. هم‌چنین در پره‌اکلامپسی، مارکرهای فعالیت لایه اندوتلیال عروق در پلاسما و سرم نیز افزایش می‌یابد. لذا با توجه به اختلال فونکسیون آندوتلیوم به‌عنوان مکانیسم پاتوژنتیک مشترک در روند تغییرات آترواسکلروتیک و پره‌اکلامپسی توجه به این امر ضروری به نظر می‌رسد (۸، ۱۴، ۱۵). از سوی دیگر در مطالعات اخیر به افزایش ضخامت اینتیمای مدیا شریان کاروتید (IMT) به‌عنوان ریسک فاکتوری مستقل، در پیش‌گویی زودرس ابتلاء به بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی عروقی اشاره شده است که به‌عنوان یک مارکر ساده، غیرتهاجمی جهت بررسی آترواسکلروزیس، با اندازه‌گیری IMT در شریان کاروتید مشترک و شریان فمورال مشترک، قابل بررسی می‌باشد (۸، ۱۶).

هدف مطالعه حاضر، اندازه‌گیری و مقایسه IMT در سه گروه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، زنان باردار نرمال و زنان غیر باردار بود. در مطالعه حاضر، IMT در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور بارزی بالاتر از دو گروه دیگر زنان بود. مطالعه بلاو و همکاران (۲۰۰۶) نیز نشان داده شد که در حاملگی، چه نرمال و چه کمپلیکه شده با پره‌اکلامپسی، یک افزایش بارز در IMT شریان کاروتید مشترک در مقایسه با زنان نولی‌پار مشاهده می‌شود (۸).

در مطالعه یان و همکاران (۲۰۱۳) که به مقایسه ضخامت اینتیمای مدیای شریان کاروتید زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی با شروع دیررس و زنان باردار نرمال پرداختند، ضخامت اینتیمای مدیای کاروتید و دیامتر داخلی رگ به‌طور بارزی در دو گروه متفاوت بود و پس از ۱۸ ماه از پایان بارداری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، بالا باقی ماند (۳). همچنین مطالعه هاگوما و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که زنان با سابقه پره‌اکلامپسی قلبی بیشتر از زنان باردار با فشار خون نرمال، در معرض ایجاد پلاک آترواسکلروتیک هستند. در این مطالعه ضخامت اینتیمای مدیا در گروه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی از گروه کنترل بیشتر بود. این مطالعه نشان داد که پره‌اکلامپسی یک عامل خطر مستقل ایجاد پلاک آترواسکلروتیک در مراحل بعدی زندگی این افراد است (۱۷). مطالعه استرگیوتو و همکاران (۲۰۱۳) به مقایسه ضخامت اینتیمای مدیای کاروتید در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی زودرس و دیررس با گروه کنترل پرداختند. این دو گروه زنان تحت سونوگرافی شریان کاروتید قرار گرفتند. در این مطالعه نشان داده شد که زنان با پره‌اکلامپسی دیررس، ضخامت اینتیمای مدیای کاروتید بیشتری نسبت به گروه کنترل داشته، ولی بیماران با پره‌اکلامپسی زودرس، ضخامت شریان مشابه گروه کنترل داشتند (۱۸). در مطالعه ورسیمو (۲۰۰۹)، ضخامت اینتیمای مدیای کاروتید در زنان باردار دارای اختلالات فشارخون قبل از بارداری و زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی با زنان باردار سالم مقایسه شد. در این مطالعه، تفاوت معناداری در ضخامت اینتیمای مدیای شریان کاروتید در زنان با فشارخون بالا یا بدون پره‌اکلامپسی وجود نداشت، ولی به‌طور معناداری از گروه کنترل بالاتر بود (۱۹). موری و همکاران (۲۰۱۴) راکتیویته عروقی را در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و فشارخون مزمن و زنان باردار سالم مقایسه کردند. متابولیت‌های فعال اکسیژن و ضخامت اینتیمای مدیا در طی بارداری و یک ماه پس از زایمان در این سه گروه زنان بررسی شد. در این مطالعه نشان داده شد که متابولیت‌های فعال اکسیژن در هر سه گروه، یک ماه پس از زایمان کاهش می‌یابد. اتساع عروق در زنان دچار پره‌اکلامپسی و زنان

نتیجه‌گیری

IMT به عنوان مارکری مهم و مستقل در پیش‌گویی زودرس بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی - عروقی، در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور بارزی بالاتر از دو گروه کنترل می‌باشد، از طرفی با توجه به ارتباط این فاکتور، با خطر افزایش بیماری‌های آترواسکلروتیک، منطقی است این زنان به‌عنوان گروه پرخطر بیماری‌های قلبی - عروقی در نظر گرفته شده و مورد بررسی‌های غربالگری زودرس بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه تخصصی رادیولوژی آقای دکتر احسان اسماعیل‌پور با شماره پایان‌نامه ۹۳۰۲۸۹ می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که تأمین بودجه این طرح را تقبل نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

دارای فشارخون مزمن به طور بارزی از گروه زنان باردار نرمال کمتر بود. همچنین ضخامت اینتیمای مدیا در بیماران با فشارخون مزمن به طور بارزی از دو گروه دیگر بالاتر بود (۲۰).

هرچند برخی مطالعات ارتباط مثبتی را بین تعداد حاملگی و خطر ایجاد پلاک در شریان کاروتید در زنان مسن و مولتی‌گراویدیتی و میزان بیماری‌های شریان کاروتید یافتند (۲۱، ۲۲)، ولی در مطالعه حاضر ارتباطی میان تعداد حاملگی و IMT در هیچ کدام از گروه‌های بررسی شده یافت نشد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به حجم نمونه کم اشاره کرد که در آینده می‌توان با بررسی تعداد بیشتر بیماران و بررسی ویژگی‌های بیشتری از آنها، به نتایج گسترده‌تری دست یافت. با انجام مطالعات آینده‌نگر و پیگیری بیماران، می‌توان به بسیاری از ابهامات مانند اینکه "آیا آترواسکلروز ایجاد شده در پره‌اکلامپسی، عامل افزایش IMT بوده و یا خود حاملگی پره اکلامپتیک باعث افزایش IMT می‌شود" پاسخ داد.

منابع

1. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140(2):171-7.
2. Li X, Chen T, Dong X, Gou WL, Lau S, Stone P, et al. Early onset preeclampsia in subsequent pregnancies correlates with early onset preeclampsia in first pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177:94-9
3. Allameh SZ, Tehrani HG, Hashemi SM, Nia RB, Hoseini F. Assessment of endothelium: dependent vasodilation with a non-invasive method in patients with preeclampsia compared to normotensive pregnant women. *J Res Med Sci* 2014; 19(2):175-7.
4. Alatab S, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Mostashfi A, Mirarefin M, Badamchizadeh Z, et al. Impact of hypertension on various markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13(1):24.
5. Song YJ, Cho KI, Kim SM, Jang HD, Park JM, Kim SS, et al. The predictive value of retinal vascular findings for carotid artery atherosclerosis: are further recommendations with regard to carotid atherosclerosis screening needed? *Heart Vessels* 2013; 28(3):369-76.
6. Yuan LJ, Xue D, Duan YY, Cao TS, Yang HG, Zhou N. Carotid arterial intima-media thickness and arterial stiffness in pre-eclampsia: analysis with a radiofrequency ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(6):644-52.
7. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003; 42(1):39-42.
8. Blaauw J, van Pampus MG, Van Doormaal JJ, Fokkema MR, Fidler V, Smit AJ, et al. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1345-51.
9. Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, et al. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension* 2001; 38(4):803-8.
10. Nisell H, Erikssen C, Persson B, Carlström K. Is carbohydrate metabolism altered among women who have undergone a preeclamptic pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48(4):241-6.
11. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001; 357(9273):2002-6.

12. Funai EF, Friedlander Y, Paltiel O, Tiram E, Xue X, Deutsch L, et al. Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology* 2005; 16(2):206-15.
13. Irgens HU, Roberts JM, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life: who is at risk?* *BMJ* 2001; 323(7323):1213-7.
14. Roberts JM, Redman C. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341(8858):1447-51.
15. Hayman R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6(1):3-10.
16. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5):526-30.
17. Haukkamaa L, Moilanen L, Kattainen A, Luoto R, Kähönen M, Leinonen M, et al. Pre-eclampsia is a risk factor of carotid artery atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(6):599-607.
18. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early-versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(6):558.e1-14.
19. Verissimo C. Intima-media thickness and hypertensive disorders of pregnancy: a prospective study. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2010; 17(2):123-8.
20. Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res* 2014; 37(2):145-50.
21. Humphries KH, Westendorp IC, Bots ML, Spinelli JJ, Carere RG, Hofman A, et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women the rotterdam study. *Stroke* 2001; 32(10):2259-64.
22. Ness RB, Harris T, Cobb J, Flegal KM, Kelsey JL, Balanger A, et al. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 328(21):1528-33.
- 23.