

TIỀN SỬ SINH NON VÀ NGUY CƠ BỆNH LÝ TIM MẠCH Ở PHỤ NỮ

BS. Nguyễn Thiện Phương¹, BS. Nguyễn Hoàng Long²

¹Đại học Y Dược Huế, ²The Chinese University of Hong Kong

Mỗi năm trên thế giới có khoảng 15 triệu trẻ sinh non^[1]. Tại Việt Nam, ước tính hàng năm khoảng 103.500 trẻ sinh non và 17.000 trẻ tử vong trong 28 ngày đầu sau sinh^[2]. Trẻ sinh non đã được báo cáo có nguy cơ tăng huyết áp, đái tháo đường và thiếu máu cục bộ cơ tim khi trưởng thành. Không những gây ảnh hưởng ngắn hạn và lâu dài trên trẻ, tiền sử sinh non đang được chứng minh liên quan đến tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch ở mẹ và trẻ trong tương lai^[3]. Bệnh tim mạch (Cardiovascular diseases – CVDs) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở phụ nữ trên toàn cầu, chiếm khoảng một phần ba trường hợp tử vong ở nữ giới^[4]. Mặc dù tỷ lệ tử vong liên quan đến CVDs đã giảm đáng kể, tuy nhiên trong vài thập kỷ gần đây, tỷ lệ tử vong ở phụ nữ giảm chậm hơn nhiều so với nam giới^[4]. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy phụ nữ có kết quả thai kỳ bất lợi có nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong tương lai cao hơn^[3,4]. Từ đó nhấn mạnh tầm quan trọng của khai thác tiền sử mang thai trong đánh giá nguy cơ tim mạch ở cả mẹ và trẻ.

TỔNG QUAN

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, sinh non được định nghĩa là trẻ sinh ra còn sống từ khi đủ 22 tuần đến trước khi đủ 37 tuần thai kỳ. Dựa vào tuổi thai, sinh non được chia thành 3 nhóm: cực non (tuổi thai dưới 28 tuần), rất non (tuổi thai 28 đến 32 tuần), non trung bình – muộn (tuổi thai 32 đến 37 tuần).

Thai kỳ kết thúc non tháng gây ảnh hưởng ngắn hạn và lâu dài trên trẻ sơ sinh và mẹ, trở

thành gánh nặng cho gia đình và xã hội. Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong tháng đầu sau sinh. Các biến chứng ngắn hạn của sinh non xuất hiện do chưa trưởng thành về mặt giải phẫu và chức năng của các cơ quan. Hạ thân nhiệt xảy ra nhanh chóng sau sinh do khả năng điều nhiệt kém của trẻ non tháng, diện tích da bề mặt cơ thể lớn và lớp mỡ dưới da ít hơn. Các biến chứng ngắn hạn thường xuất hiện trên hệ hô hấp và tim mạch. Hội chứng suy hô hấp là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ non tháng và có nguy cơ phát triển thành loạn sản phế quản phổi nếu không được điều trị đầy đủ. Sơ sinh non tháng có tỷ lệ suy hô hấp cao hơn với hơn 50% ở trẻ dưới 28 tuần và chưa đến 5% ở trẻ trên 37 tuần^[5]. Còn ống động mạch được báo cáo ở trẻ đủ tháng chỉ chiếm 5 – 10% tổng số bệnh tim bẩm sinh, trong khi trẻ sơ sinh non tháng, tỷ lệ báo cáo dao động từ 20 – 60% phụ thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán^[6]. Nguy cơ nhiễm trùng tăng cao ở nhóm trẻ sinh non, đặc biệt là trẻ có trọng lượng lúc sinh thấp, tăng 10 lần so với trẻ đủ tháng^[7]. Những ảnh hưởng lâu dài trên trẻ sinh non ngày càng được quan tâm. Tổng quan hệ thống gồm 25 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bại não ở nhóm trẻ sinh từ 22 – 27 tuần khoảng 14,6%, 6,2% ở nhóm 28 – 31 tuần và khoảng 0,7% ở nhóm 32 – 36 tuần, trong khi trẻ sinh đủ tháng tỷ lệ này khoảng 0,1%^[8]. Trẻ sinh non có nguy cơ rối loạn phát triển phối hợp tăng từ 3 – 4 lần so với dân số chung^[9]. Tổn thương thần kinh cảm giác, ảnh hưởng thính lực và thị lực suốt đời là một trong những hậu quả quan trọng của sinh non. Sinh non làm tăng

nguy cơ loãng xương và giảm khối lượng xương (bone mass), từ đó tăng nguy cơ gãy xương khi lớn lên.

Sản phụ sinh non liên quan đến tăng nguy cơ sót nhau, băng huyết sau sinh, từ đó làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu sản và các can thiệp ngoại khoa. Về lâu dài, sinh non liên quan đến tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch của mẹ trong tương lai, phụ nữ có tiền sử sinh non có nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành tăng gấp 2 lần so với các trường hợp mang thai đủ tháng^[3]. Sinh non làm tăng cảm giác tiêu cực của mẹ về trẻ ở giai đoạn đầu sau sinh, giảm gắn kết tình cảm mẹ con và giảm sử dụng các dịch vụ hỗ trợ sau sinh. Sản phụ sinh non có tỷ lệ trầm cảm sau sinh đến 40%^[10].

NGUY CƠ MẮC BỆNH TIM MẠCH Ở PHỤ NỮ CÓ TIỀN SỬ SINH NON

Phụ nữ mang thai và bệnh lý tim mạch

Trong thai kỳ, các thay đổi sinh lý trong hệ thống tim mạch xuất hiện rất sớm nhằm đáp ứng nhu cầu oxy và dinh dưỡng cho thai nhi. Cung lượng tim tăng 30 – 50% do tăng thể tích tuần hoàn và giảm trở kháng mạch máu dưới tác động của progesterone trên cơ trơn thành mạch phối hợp với tăng tổng hợp các chất giãn mạch như prostaglandin, nitrite oxide,... Như vậy, mang thai là một thách thức của hệ thống tim mạch, các rối loạn tim mạch có thể tiến triển nặng hơn trong thai kỳ và kết quả thai kỳ bất lợi có thể là yếu tố góp phần phát hiện những phụ nữ có nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong tương lai.

Bệnh lý tim mạch là những tổn thương trên tim và mạch máu bao gồm bệnh mạch vành, bệnh lý mạch máu não (đột quỵ), tăng huyết áp,... Hiện nay, bệnh lý tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu. Ước tính khoảng 17,9 triệu người tử vong vì bệnh lý tim mạch vào năm 2019, chiếm 32% tổng số ca tử vong trên thế giới. Trong số trường hợp này, 85% do nhồi máu cơ tim và đột quỵ^[11]. Bệnh mạch vành (Coronary Heart Disease – CHD) là bệnh lý tim mạch phổ biến nhất, khoảng 20,1

triệu người trưởng thành từ 20 tuổi trở lên mắc bệnh mạch vành (khoảng 7,2%). Năm 2020, 2/10 trường hợp tử vong do bệnh mạch vành xảy ra ở người trưởng thành dưới 65 tuổi^[12]. Đột quỵ là nguyên nhân hàng đầu gây mất khả năng vận động nghiêm trọng và lâu dài, làm giảm khả năng vận động ở hơn một nửa số trường hợp còn sống sau đột quỵ từ 65 tuổi trở lên. Năm 2020, trong 6 trường hợp tử vong do bệnh tim mạch có 1 trường hợp do đột quỵ. Hàng năm, hơn 795.000 người ở Hoa Kỳ bị đột quỵ, trong đó hơn 3/4 trường hợp xuất hiện trên những người chưa có tiền sử đột quỵ^[12].

Trẻ sinh non và nguy cơ mắc bệnh tim mạch

Với sự phát triển của y học hiện đại, ngày càng nhiều trẻ sinh non được cứu sống, tuy nhiên tình trạng chưa trưởng thành về chức năng và hình thái một số cơ quan dẫn đến những ảnh hưởng lâu dài trên trẻ bao gồm nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch trong tương lai. Một nghiên cứu gần đây cho thấy những trẻ sinh non tăng nguy cơ suy tim trong giai đoạn vị thành niên so với những trẻ được sinh đủ tháng. Cụ thể, trẻ sinh ra dưới 28 tuần có nguy cơ suy tim cao gấp 17 lần so với trẻ đủ tháng (RR=17,0; 95% KTC, 7,96 – 36,3), trong khi trẻ sinh non ở tuổi thai từ 28 đến 31 tuần chỉ đối mặt với nguy cơ cao gấp khoảng 3,5 lần (RR=3,58, 95% KTC, 1,57 – 8,14)^[13]. Chứng minh nguy cơ suy tim sớm ở trẻ sơ sinh, Burchert và cộng sự báo cáo về kiểu hình tim đặc trưng ở trẻ sinh non bao gồm thay đổi cấu trúc tim và giảm chức năng dự trữ cơ tim. Ngoài ra, tăng huyết áp hay những thay đổi bất lợi trong quá trình trao đổi chất đã được phát hiện ở trẻ sinh non, các yếu tố này có thể góp phần vào sự thay đổi cấu trúc và ảnh hưởng đến chức năng tim^[14].

Liên quan giữa tiền sử sinh non và nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở mẹ trong tương lai

Khoảng một nửa số ca sinh non xảy ra sau

chuyển dạ sinh non tự nhiên, một phần tư trường hợp sau vỡ ối non ở thai non tháng và một phần tư còn lại do các chỉ định y khoa liên quan đến biến chứng của mẹ và thai^[15]. Các nguyên nhân chính của sinh non do chỉ định y khoa gồm tiền sản giật, đái tháo đường thai kỳ, thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung và đều liên quan đến các biến cố tim mạch trong tương lai^[16].

Tiền sản giật là một trong những nguyên nhân chính của sinh non do chỉ định y khoa. Theo một phân tích tổng quan hệ thống dựa trên 22 nghiên cứu với hơn 6,4 triệu sản phụ, tiền sản giật là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch mẹ với nguy cơ tăng gấp 4 lần (RR=4,19, 95% KTC, 2,09 – 8,38), nguy cơ mắc bệnh mạch vành tăng 2,5 lần (RR=2,50; 95% KTC, 1,43 – 4,37), nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch và đột quỵ cũng tăng lên với nguy cơ tương đối lần lượt là 2,21 (95% KTC, 1,83 – 2,66) và 1,81 (95% KTC, 1,29 – 2,55)^[17].

Một phân tích tổng quan dựa trên 9 nghiên cứu, phụ nữ mắc đái tháo đường thai kỳ (Gestational Diabetes Mellitus – GDM) có nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong tương lai cao gấp hai lần (RR=1,98, 95% KTC, 1,57 – 2,50). Những phụ nữ không phát triển thành đái tháo đường type 2 sau sinh, GDM vẫn liên quan đến nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai cao hơn 56% (RR=1,56, 95% KTC, 1,04 – 2,32). GDM làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch gấp 2,3 lần trong 10 năm đầu tiên sau sinh (RR=2,31, 95% KTC, 1,57 – 3,39)^[18].

Kết quả một phân tích tổng quan hệ thống trên tạp chí Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ dựa trên 21 nghiên cứu cho thấy tiền sử sinh non làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch trong tương lai 1,43 lần (RR=1,43, 95% KTC, 1,18 – 1,72), trong đó nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng 1,78 lần (RR=1,78, 95% KTC, 1,42 – 2,21). Các nguy cơ đột quỵ và tử vong do bệnh mạch vành cũng tăng lên có ý nghĩa với nguy cơ tương đối lần lượt là 1,65 (95% KTC, 1,51 – 1,79) và 2,10 (95% KTC, 1,87 – 2,36)^[3].

Theo phân tích tổng quan trên, nguy cơ mắc

bệnh tim mạch thay đổi theo số lần sinh non, tuổi thai khi sinh và nguyên nhân sinh non. Tiền sử sinh non dưới 32 tuần có nguy cơ mắc bệnh tim mạch gấp 1,85 lần (RR=1,85, 95% KTC, 1,51 – 2,28) và nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng gấp 2,1 lần (RR=2,10, 95% KTC, 1,61 – 2,74) so với nhóm chứng, trong khi ở nhóm sinh non từ 32 đến 37 tuần nguy cơ tương đối tương ứng lần lượt là 1,40 (95% KTC, 1,23 – 1,59) và 1,85 (95% KTC, 1,58 – 2,16). Nguy cơ mắc bệnh tim mạch cũng cao hơn ở nhóm có tiền sử sinh non hai lần trở lên (RR=1,58, 95% KTC, 1,17 – 2,12) khi so sánh với nhóm có tiền sử sinh non một lần (RR=1,42, 95% KTC, 1,17 – 1,73). Phụ nữ sinh non do chỉ định y khoa có nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch gấp 3,7 lần (RR=3,70, 95% KTC, 2,88 – 4,76), trong khi nguy cơ tử vong trong sinh non tự phát tăng 1,7 lần (RR=1,7, 95% KTC, 1,47 – 1,96) so với nhóm chứng^[3].

Hướng dẫn năm 2014 của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association) và Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ (American Stroke Association) về dự phòng đột quỵ ở phụ nữ đồng ý sinh non là một yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ đột quỵ sau mang thai, nhưng không đưa ra khuyến cáo thêm vì thiếu bằng chứng^[19]. Năm 2021, Hiệp hội Tim mạch châu Âu khuyến cáo tầm soát định kỳ tăng huyết áp và đái tháo đường ở phụ nữ có tiền sử sinh non (Mức độ bằng chứng IIB)^[20]. Thời điểm thích hợp sàng lọc là 6 tuần hậu sản, được đề xuất trong các khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới về chăm sóc hậu sản.

Cơ chế sinh non liên quan đến bệnh lý tim mạch

Mặc dù chưa có cơ chế rõ ràng, nhiều giả thuyết được đưa ra nhằm chứng minh mối liên quan giữa tiền sử sinh non và các biến cố tim mạch ở mẹ trong tương lai.

Trong các trường hợp sinh non do chỉ định y khoa, kết cục bất lợi khi mang thai bao gồm tiền sản giật và thai giới hạn tăng trưởng là những

rối loạn liên quan đến bánh nhau do rối loạn chức năng bánh nhau, sự kém thích nghi của hệ thống tim mạch mẹ trong thai kỳ và những bất thường ở mẹ như rối loạn chức năng nội mô, viêm nhiễm, tăng đông và tình trạng co thắt mạch máu. Các con đường sinh lý bệnh của một số biến chứng thai kỳ và bệnh lý tim mạch có thể được liên kết với nhau^[4].

Các bằng chứng cho thấy chuyển dạ sinh non tự nhiên liên quan đến thiếu máu cục bộ bánh nhau, tình trạng viêm và nhiễm trùng. Phản ứng viêm liên quan đến sinh non tự nhiên và sự phát triển của xơ vữa động mạch. Tăng sản xuất các cytokine tiền viêm, đặc biệt là interleukin-1, interleukin-6 và yếu tố hoại tử khối u (TNF) liên quan đến hoạt hóa tử cung và khởi động quá trình chuyển dạ sinh non. Một số bằng chứng cho thấy sinh non có thể là yếu tố quan trọng gây viêm nội mạc đặc hiệu. Trong khi đó, tình trạng xơ vữa động mạch cũng bắt đầu bằng những thay đổi viêm của nội mạc mạch máu, bộc lộ các phân tử kết dính tế bào mạch máu-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1 – VCAM-1), giải phóng các cytokine tiền viêm, phát triển các mảng xơ vữa động mạch là tiền chất của thiếu máu cục bộ cơ tim. Tuy nhiên cơ chế trên chưa thực sự rõ ràng và đang trong quá trình nghiên cứu nhằm cung cấp thêm các dữ liệu về dự phòng sinh non và thiếu máu cục bộ cơ tim^[21].

Một nghiên cứu về các dấu ấn sinh học của tình trạng rối loạn chức năng nội mô liên quan đến bệnh mạch vành cũng được phát hiện ở sản phụ chuyển dạ sinh non. Cụ thể, các dấu ấn sinh học của rối loạn chức năng nội mô bao gồm phân tử kết dính tế bào hòa tan (Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 – sICAM-1) và phân tử kết dính tế bào mạch máu-1 (VCAM-1) tăng cao trong sinh non tự nhiên. Do đó, những thay đổi sinh lý trong thai kỳ đóng vai trò như một “stress test”, các thai kỳ không vượt qua được có thể xuất hiện bệnh lý như tiền sản giật hoặc có kết cục thai kỳ xấu như sinh non và cho phép phát hiện sớm những phụ nữ thuộc nhóm nguy

cơ mắc các bệnh lý mạn tính trong tương lai^[22]. Rối loạn chức năng nội mô là yếu tố nguy cơ tim mạch có thể điều chỉnh được bằng các phương pháp cải thiện chức năng nội mô, do đó hiểu rõ cơ chế và mối liên quan giữa tiền sử sinh non với biến cố tim mạch của mẹ cho phép thực hiện các can thiệp dự phòng giảm nguy cơ mắc bệnh trong tương lai.

Rối loạn lipid được biết đến là một trong các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch. Trong thai kỳ bình thường, các lipoprotein tăng ổn định và đạt mức cao nhất khi thai đủ tháng, tuy nhiên, cholesterol toàn phần và triglycerid đều không vượt quá 250 mg/dL vào bất kỳ thời điểm nào^[23]. Mudd và cộng sự nhận thấy tỷ lệ sinh non tự nhiên tăng lên ở những phụ nữ có cholesterol toàn phần, LDL và triglycerid cao hơn^[24]. Như vậy rối loạn lipid máu trước khi mang thai và trong khi mang thai có liên quan đến tăng nguy cơ sinh non tự phát và là yếu tố nguy cơ của các bệnh lý tim mạch.

Một số nghiên cứu hiện có báo cáo về những thay đổi bất thường trong mạch máu mẹ có thể là dấu hiệu cảnh báo sớm cho sự phát triển của bệnh lý tim mạch. Xét nghiệm đo vận tốc sóng mạch (Pulse wave velocity) và chỉ số tăng (Augmentation index) là các tiêu chuẩn đánh giá độ cứng động mạch. Trong một báo cáo ban đầu về sử dụng chỉ số tăng và vận tốc sóng mạch nghiên cứu độ cứng động mạch ở những phụ nữ có tiền sử sinh non so với nhóm chứng ở tuổi thai từ 11 đến 13 tuần, Khalil và cộng sự báo cáo những phụ nữ sinh non do chỉ định y khoa có độ cứng động mạch cao hơn đáng kể so với những phụ nữ có tiền sử sinh non tự nhiên và sinh đủ tháng^[25].

KẾT LUẬN

Ngày càng có nhiều nghiên cứu giá trị cho thấy tiền sử sinh non, bao gồm sinh non do chỉ định y khoa và sinh non tự nhiên liên quan đến tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch ở mẹ và trẻ trong tương lai. Trẻ sinh non liên quan đến tăng nguy cơ suy tim ở tuổi vị thành niên.

Phát hiện sớm các yếu tố nguy cơ, từ đó điều chỉnh hành vi và thay đổi lối sống là biện pháp dự phòng chủ yếu của các bệnh lý tim mạch. Trẻ sinh non nên được chăm sóc đầy đủ và kiểm tra chức năng tim mạch từ sớm. Mặc dù chưa có bằng chứng khẳng định về mối quan hệ nhân quả nhưng nhiều tổ chức khuyến cáo khai thác tiền sử sản khoa là một phần quan trọng trong đánh giá toàn diện nguy cơ tim mạch ở nữ giới, thời điểm sàng lọc được đề xuất là 6 tuần sau sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(1):31-3.
- United Nations International Children's Emergency Fund. *Maternal and Newborn Health Disparities in Viet Nam.* 2015; p1-8.
- Wu P, Gulati M, Kwok CS, Wong CW, Narain A, O'Brien S, et al. Preterm Delivery and Future Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007809.
- Stawek-Szmyt S, Kawka-Paciorkowska K, Cieptucha A, Lesiak M, Ropacka-Lesiak M. Preeclampsia and Fetal Growth Restriction as Risk Factors of Future Maternal Cardiovascular Disease-A Review. *J Clin Med.* 2022 Oct 13;11(20):6048.
- Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. *Pharm Ther.* 2019 Jan;44(1):12-4.
- Dice JE, Bhatia J. Patent Ductus Arteriosus: An Overview. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2007;12(3):138-46.
- Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016 Aug 1;57(4):265-73.
- Himpens E, Van den Broeck C, Obstra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008 May;50(5):334-40.
- Williams J, Lee KJ, Anderson PJ. Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(3):232-7.
- Vigod SN, Villegas L, Dennis CL, Ross LE. Prevalence and risk factors for postpartum depression among women with preterm and low-birth-weight infants: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;117(5):540-50.
- World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs).* 2021 June.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association.* *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8):e153-639.
- Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 30;69(21):2634-42.
- Burchert H, Lewandowski AJ. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy?. *Current treatment options in cardiovascular medicine.* 2019 Feb;21:1-1.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics and gynecology.* 2021 Aug 1;138(2):e65-90.
- Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy Characteristics and Women's Future Cardiovascular Health: An Underused Opportunity to Improve Women's Health? *Epidemiol Rev.* 2014 Jan 1;36(1):57-70.
- Wu P, Hatthothuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Feb;10(2):e003497.
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2019 Jun;62(6):905-14.
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 May;45(5):1545-88.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal.* 2021 Sep 7;42(34):3227-337.
- Crump C, Sundquist J, Howell EA. Pre-term delivery and risk of ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 7;76(1):57-67.
- Chen X, Scholl TO. Maternal Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Preterm Delivery. *PLOS ONE.* 2014 thg 1;9(1):e85716.
- Minissian MB, Kilpatrick S, Eastwood JA, Robbins WA, Accortt EE, Wei J, et al. Association of Spontaneous Preterm Delivery and Future Maternal Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2018 Feb 20;137(8):865-71.
- Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jun;91(6):726-35.
- Khalil A, Elkhouli M, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Nicolaidis KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation and preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Jul;40(1):35-9.