

L'ipertensione in gravidanza

Dario Manfellotto, Natalia Lazzarin

*AFaR-Centro Fisiopatologia Clinica "Sergio Vulterini" - Dipartimento Discipline Mediche
Ospedale Fatebenefratelli-Isola Tiberina - Roma*

Riassunto

I disordini ipertensivi della gravidanza costituiscono una condizione clinica di grandissimo rilievo con una incidenza che raggiunge il 6-8% sul totale delle gravidanze, e soprattutto perché rappresentano la più importante causa di mortalità e morbilità materna e fetale. In particolare le complicanze neonatali sono perlopiù legate alla necessità di anticipare il parto in epoca molto precoce per limitare le complicanze materne.

L'ipertensione in gravidanza include un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dall'ipertensione gestazionale a quadri di maggiore gravità, quali la preeclampsia e/o l'eclampsia. Proprio queste due condizioni sono responsabili della maggior parte delle complicanze correlate ai disturbi ipertensivi della gravidanza.

Le manifestazioni cliniche dei disturbi ipertensivi della gravidanza possono apparire in qualunque momento della gravidanza, a partire dal secondo trimestre, fino a diversi giorni dal parto. L'evento patogenetico centrale, la cui natura non è ancora completamente chiarita, va tuttavia ricercato in epoca antecedente alla comparsa della sintomatologia clinica, probabilmente al momento dell'impianto.

Lo scopo del presente lavoro sarà dunque quello di analizzare i più moderni orientamenti riguardanti la diagnosi, la gestione e la terapia dei disturbi ipertensivi della gravidanza.

Summary

The hypertensive disorders of pregnancy complicate 6 to 8 percent of pregnancies and remain the major causes of maternal mortality. These disorders are also associated with high perinatal mortality and morbidity rates, primarily due to iatrogenic prematurity. Hypertension in pregnancy includes a spectrum of conditions, most notably preeclampsia. In fact, most adverse events are directly due to this syndrome, characterised by new-onset hypertension during pregnancy associated with proteinuria.

The clinical manifestations of preeclampsia can appear anytime between the second and the first few days postpartum, although the initial pathogenetic findings of the disease seem to arise much earlier in pregnancy.

Aim of the present paper is reviewing the evidence about diagnosis and treatment of these disorders.

Parole chiave: Ipertensione gestazionale, Preeclampsia, Eclampsia

Key words: Gestational hypertension, Preeclampsia, Eclampsia

Introduzione

L'ipertensione gestazionale è una condizione clinica di grandissimo rilievo non soltanto per la sua frequenza, che si aggira intorno all'8%¹, ma soprattutto perché, per le sue possibilità evolutive, rappresenta ancora oggi la più importante causa di mortalità e morbilità materno-fetale.

Questa complessa condizione clinica ha attratto l'attenzione degli studiosi sin dai tempi antichi. Ne troviamo infatti notizia nei trattati di Ippocrate, che descriveva la più grave delle complicanze della gravidanza, l'eclampsia, come una sindrome simile all'epilessia².

Da allora molte ricerche si sono concentrate su questa malattia che rimane tuttavia ancora poco conosciuta. L'interesse suscitato ha comunque portato a significativi risultati sul piano clinico. Basti pensare che nel 1973 John P. Peters³ riportò una mortalità del 13% in una popolazione di 203 donne affette da "Tossiemia gravidica". Questo esito così negativo risulta persino migliore rispetto a quelli registrati in altri Ospedali americani dell'epoca. Ai nostri giorni la situazione è notevolmente cambiata e, nonostante la malattia ipertensiva della gravidanza rimanga la principale causa di morte per le gravide nei paesi sviluppati, la mortalità materna è ridotta ai minimi termini ed anche i catastrofici effetti provocati dal-



l'ipertensione e dalle nefropatie sono stati in larga misura eliminati. Questo progresso è dovuto ad un miglioramento delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione in gravidanza ed alle migliori possibilità terapeutiche. Il problema rimane comunque ancora di grande impatto, con una mortalità materna per cause legate alla gravidanza pari a oltre 500.000 decessi nel mondo, in particolare nei paesi meno sviluppati.

Fisiopatologia

L'eziopatogenesi dell'*ipertensione gestazionale* è per molti aspetti ancora da chiarire.

L'ipotesi più accreditata pone la placenta al centro del complesso processo patogenetico della *ipertensione gestazionale*. È stato infatti osservato che condizioni caratterizzate da assenza di feto ma con grossolana anomalia placentare, come la mola idatiforme, si associano ad un alto rischio di preeclampsia¹.

Si è dunque concordi nel ritenere che l'evento patogenetico centrale sia da attribuire ad una condizione di ridotta perfusione placentare causata da un anomalo processo di placentazione (Fig. 1).

Nella gravidanza fisiologica le arterie spirali dell'utero vanno incontro ad una serie di modificazioni che ne determinano un significativo incremento del calibro.

La lamina elastica e la muscolatura della tonaca media di queste arterie vengono sostituite dal sinciziotrofoblasto, che le trasforma in vasi di più ampio calibro e minore resistenza determinando l'incremento della perfusione placentare indispensabile

per il normale proseguimento della gravidanza e realizzando un quadro emodinamico con basse resistenze ed alto volume.

Nei casi destinati a sviluppare *ipertensione gestazionale*, questo processo non avviene correttamente,

determinando una condizione di mancata vasodilatazione e conseguente alterazione della circolazione placentare. Si attua pertanto un quadro emodinamico del tutto opposto, con alte resistenze a basso volume^{4, 5}.

La successiva ischemia placentare che ne deriva sarebbe quindi responsabile della liberazione in circolo di uno o più fattori in grado di favorire il danno endoteliale generalizzato che sembra essere alla base delle molteplici manifestazioni cliniche dei disturbi ipertensivi della gravidanza⁶. D'altro canto, da tempo è stato dimostrato che il danno endoteliale diffuso può essere responsabile della *preeclampsia* e di molte delle espressioni della sindrome clinica come vasospasmo, coagulazione intravascolare disseminata e riduzione del flusso ai vari organi⁷. Molti lavori segnalano la presenza di fattori correlabili al danno endoteliale in pazienti con gravidanza complicata da *preeclampsia*, già da alcune settimane e persino mesi prima della comparsa della sindrome clinica^{8, 9}.

Altre ipotesi chiamano in causa un'anomala attivazione del sistema immunitario

che coinvolge differenti tipi cellulari nel compartimento vascolare, quali piastrine, granulociti e monociti^{10, 11}. A sostegno di questa ipotesi vi è la presenza, in caso di *preeclampsia*, a livello delle arteriole spirali, di alterazioni simili a quelle che si

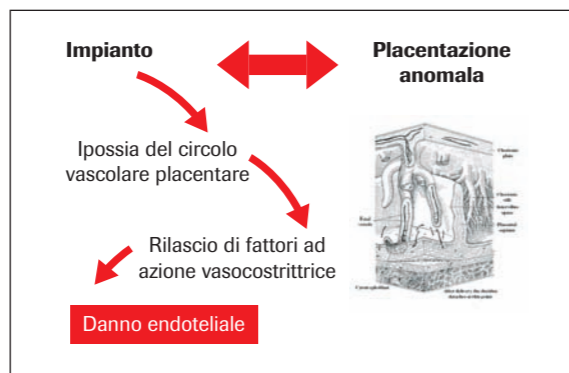


Fig. 1 - Fisiopatologia dei disturbi ipertensivi della gravidanza.

Prima gravidanza	3:1
Età superiore a 40 anni	3:1
Familiarità per ipertensione gestazionale	5:1
Ipertensione cronica	10:1
Nefropatia cronica	20:1
Sindrome aPL	10:1
Diabete mellito	2:1
Gemellarità	4:1
Obesità	3:1
Mutazione ACE T 235 omozigosi	20:1
eterozigosi	4:1

Tab. 1 - Fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia.

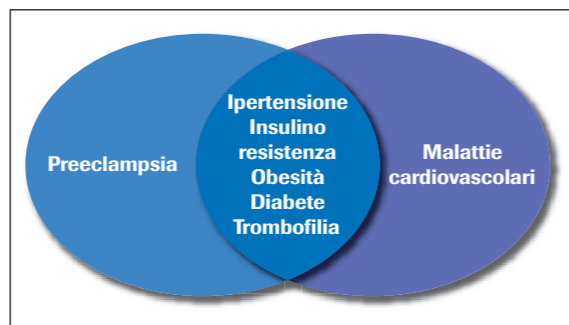


Fig. 2 - Fattori di rischio per preeclampsia e malattie cardiovascolari.

osservano nelle lesioni vascolari che caratterizzano le reazioni di rigetto immunologico¹².

Non è stato però del tutto chiarito il meccanismo fisiopatologico attraverso il quale la patologia della placenta è in grado di determinare una sindrome complessa e generalizzata qual è la *preeclampsia*. Per tale motivo molti Autori¹ ipotizzano che la l'alterazione placentare si trasformi nella sindrome clinica solo in presenza di particolari fattori di rischio (Tab. 1). Molti di questi, come appare evidente, risultano simili a quelli che predispongono in genere alle malattie cardiovascolari (Fig. 2).

Fattori di rischio

Molto si è fatto e si sta facendo per identificare elementi predittivi dello sviluppo di *ipertensione gestazionale* in epoca antecedente alla comparsa della sindrome clinica e benché sia molto difficile stabilire una correlazione certa, si considerano fattori predisponenti:

- L'età: un'età superiore a 35 anni si correla con un rischio tre volte aumentato.
- La familiarità: non esistono studi che confermano l'ereditarietà della *preeclampsia*. È stata però osservata una elevata ricorrenza di *preeclampsia* nelle figlie di madri preeclamptiche ed anche nelle gravidanze nelle quali il partner maschile sia nato dopo una gravidanza complicata da *preeclampsia*¹³.
- L'obesità: un BMI (body mass index) superiore al 90° percentile si correla con un rischio due volte aumentato.
- Fattori ostetrici: la primiparità si correla con un'incidenza 5-10 volte superiore rispetto ad una condizione di multiparità.
- Malattie croniche: diabete ed ipertensione cronica.
- Stati trombofilici: di origine genetica (soprattutto la presenza del Fattore V Leiden) e acquisita (sindrome da anticorpi antifosfolipidi)¹⁴.

Pressione arteriosa in gravidanza

Nel corso della gravidanza normale la pressione arteriosa presenta un andamento caratterizzato da una graduale diminuzione dei valori medi sistolici e diastolici nel corso della prima metà della gravidanza, cui segue un progressivo aumento nel terzo trimestre (Fig. 3 e 4)^{15, 16}. Questa caratteristico comportamento determina la possibilità che donne con ipertensione cronica possano in alcuni casi sospendere la terapia farmacologica. D'altro canto, la presenza di normali valori pressori, almeno nella prima fase della gravidanza, in assenza di misurazioni pressorie precedenti, non permette di escludere la possibilità di una ipertensione cronica non diagnosticata, la cui entità viene in qualche modo "mascherata" dal calo pressorio delle prime settimane.

Ipertensione in gravidanza

L'inquadramento clinico della paziente con ipertensione in gravidanza rappresenta il cardine fondamentale per la corretta gestione della malattia. Durante la gravidanza si definisce ipertensione la presenza di pressione sistolica superiore a 140 mmHg e pressione diastolica maggiore di 90 mmHg anche in una sola misurazione. Alcune linee guida raccomandano però che tali valori siano confermati in una serie di misurazioni successive¹⁸.

Nella pratica, le varie linee guida proposte da numerose società scientifiche nazionali ed internazionali distinguono diverse forme di ipertensione in gravidanza, secondo criteri classificativi differenti. Attualmente, però la classificazione più utilizzata è quella che suddivide i disturbi ipertensivi in^{1, 16, 17, 18, 19}

- *Ipertensione gestazionale*
- *Ipertensione cronica in gravidanza*
- *Preeclampsia-eclampsia*

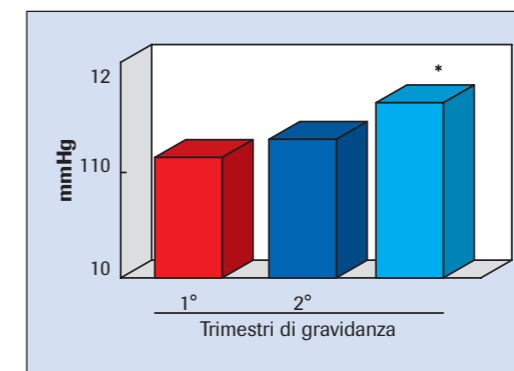


Fig. 3 - Variazione della pressione sistolica media durante la gravidanza fisiologica.

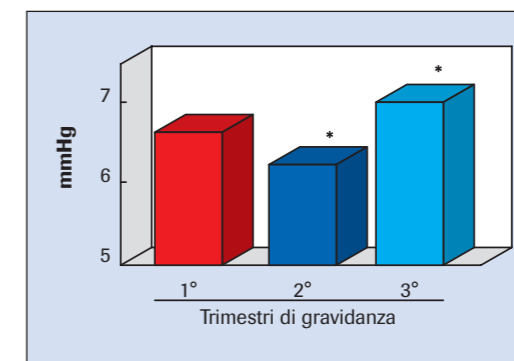


Fig. 4 - Variazione della pressione diastolica media durante la gravidanza fisiologica.

Ipertensione gestazionale

Si parla di *ipertensione gestazionale* quando l'aumento della pressione compare dopo la 20° settimana di gravidanza. In questa definizione vengono inclusi anche i casi in cui, con il procedere della gravidanza, vi è l'evoluzione in una sindrome più complessa, la *preeclampsia* e/o *eclampsia*. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, l'*ipertensione gestazionale* ha un decorso benigno con normalizzazione dei valori pressori di regola 12 settimane dopo il parto.

Preeclampsia / eclampsia

Se l'ipertensione si accompagna ad una proteinuria maggiore di 300 mg nelle 24 ore si parla di *preeclampsia*. La proteinuria indica in realtà il coinvolgimento del rene, uno soltanto degli organi coinvolti in tale sindrome, che svolge però un ruolo cruciale nella malattia. Al danno renale possono infatti associarsi, nei casi più gravi, alterazioni a carico di cuore, polmoni, fegato, sistema nervoso centrale e dell'apparato emopoietico. Per tale motivo il decorso della *preeclampsia* si presenta con una gravità variabile a seconda dell'entità del danno d'organo ed indipendentemente dal livello di pressione (Fig. 5).

La *preeclampsia* può inoltre progredire rapidamente verso un quadro ancor più grave, l'*eclampsia*, caratterizzata dalla compromissione del sistema nervoso centrale, con gravi manifestazioni convulsive. Le convulsioni sono spesso precedute da segni quali cefalea, disturbi visivi, dolore epigastrico e iperreflessia, ma possono insorgere anche in assenza di tali segni prodromici, in una paziente apparentemente stabile e con una minima elevazione della pressione arteriosa.

Ipertensione cronica

Si parla di ipertensione cronica in gravidanza quando lo stato ipertensivo è preesistente o quando l'ipertensione viene diagnosticata per la prima volta all'inizio della gravidanza, in fase molto precoce e comunque prima della 20° settimana.

L'ipertensione cronica in gravidanza si associa ad un aumentato rischio di *preeclampsia*, ritardo di crescita fetale e distacco di placenta. È stato inoltre descritto che in presenza di ipertensione cronica con sovrapposta *preeclampsia* la prognosi materna e fetale risulta peggiore rispetto a quella osservata in caso di *preeclampsia* insorta ex novo¹.



Fig. 5 - Possibili danni d'organo in corso di preeclampsia.

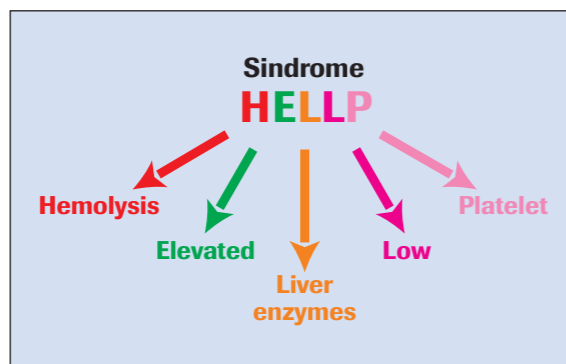


Fig. 6 - Sindrome HELLP.

La sindrome HELLP

Alle sindromi ipertensive della gravidanza si affianca un'altra condizione clinica, da alcuni considerata una forma grave della stessa malattia, da altri classificata a parte come entità nosologica a sé stante, con propri meccanismi fisiopatologici non ancora completamente chiariti.

Essa è definita dall'acronimo HELLP, che indica le principali manifestazioni cliniche che si osservano in questa sindrome e che sono costituite: da emolisi (Hemolysis), citolisi epatica (Elevated Liver enzymes) e piastrinopenia da consumo (Low Platelet) (Fig. 6).

Il quadro clinico della HELLP può presentarsi in modo completo ed incompleto a seconda del numero delle manifestazioni cliniche presenti.

In molti casi la HELLP ha un decorso drammatico con evoluzione nell'arco di poche ore, preceduto da un improvviso dolore a barra nei quadranti superiori dell'addome, che rende necessario quasi sempre l'espletamento chirurgico del parto.

Le caratteristiche cliniche ed ematochimiche che

permettono la diagnosi di questa sindrome sono riassunte nella Tab. 2.

Aspetti terapeutici

Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali è opportuno iniziare il trattamento antipertensivo né sugli obiettivi da raggiungere. Non ci sono inoltre dimostrazioni che la normalizzazione dei valori pressori elimini i rischi di comparsa e/o di evoluzione della *preeclampsia*²⁰. Secondo alcuni Autori, gli **approcci non farmacologici** sarebbero l'unica forma di intervento per l'ipertensione lieve e moderata²¹. L'attenta analisi della letteratura, tuttavia, dimostra che nessuna delle strategie non farmacologiche sinora utilizzate si associa a benefici significativi²². In particolare è ormai noto che approcci quali la riduzione di peso o il controllo dell'apporto di sodio, efficaci nel ridurre la pressione al di fuori della gravidanza, in presenza di *ipertensione gestazionale* risultano privi di effetti antiipertensivi ed il loro utilizzo viene persino sconsigliato²¹. Anche per altre strategie come la somministrazione di calcio, magnesio e agenti antiossidanti, ampi studi clinici hanno dimostrato che nessuno di questi trattamenti è efficace sia sul piano della prevenzione che su quello terapeutico^{22, 23}.

Per quanto riguarda la **terapia farmacologia**, sebbene esistano studi che suggeriscono che i farmaci possano compromettere la crescita fetale modificando la perfusione placentare, il trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza può consentire di ridurre le complicanze materne e fetali. In molti casi il controllo dei valori pressori può consentire una prudente attesa per consentire il prolungamento della gravidanza per il periodo necessario a favorire la maturazione polmonare fetale.

Tra i farmaci antipertensivi l'*Alfametildopa* è stato il primo utilizzato in gravidanza ed è classicamente considerato il farmaco di scelta, non perché sia il migliore ma perché è il più studiato e sicuro. La sicurezza dell'*Alfametildopa* è stata confermata da studi di follow up condotti su bambini nati da donne trattate con questo farmaco durante la gravidanza²⁴.

Tuttavia, l'efficacia terapeutica è modesta ed il controllo pressorio si ottiene con dosaggi elevati.

L'orientamento clinico più recente considera i *calcioantagonisti* la classe di farmaci di prima scelta nella terapia dell'*ipertensione gestazionale*. Tra questi il più utilizzato è la *Nifedipina* che induce una importante vasodilatazione periferica con riduzione delle resistenze e del lavoro cardiaco. Il farmaco, inoltre, agisce rapidamente e può essere utilizzato per lunghi periodi per il trattamento dell'*ipertensione gestazionale*. È sicuro per la madre ed il feto e si associa a modesti effetti collaterali materni quali tachicardia ed edemi alle estremità.

L'efficacia e la sicurezza dei *beta bloccanti* (in particolare *Propranololo*, *Pindololo*, *Metoprololo*) nel trattamento dell'*ipertensione gestazionale* sono ancora assai controverse. Diversi studi evidenziano, infatti, che l'efficacia terapeutica di questi farmaci risulta inferiore rispetto ad altri antipertensivi, quali

i Calcio antagonisti, oltre ad associarsi a un aumentato rischio di ridotto accrescimento fetale²⁰. Nell'ambito di questa classe di farmaci viene consigliato in molte linee guida il *Labetalolo*, dotato in realtà di un'azione sia beta sia alfa bloccante. Tale farmaco può essere somministrato per via orale, ma anche, in condizioni di emergenza, per via parenterale.

Anche la *Clonidina* viene ormai molto spesso utilizzata nel trattamento della *ipertensione gestazionale*, perlopiù nella formulazione transdermica, estremamente maneggevole e di pratico impiego anche in tutto il periodo peri-partum. La somministrazione parenterale va riservata alle urgenze-emergenze ipertensive, con iniezione intramuscolare, per il noto rischio di brusco aumento pressorio in corso di infusione endovenosa rapida. **Farmaci da evitare in gravidanza** sono gli *ACE inibitori* ed *Sartani* poiché diversi studi e una recente metanalisi hanno dimostrato che il loro impiego si associa a conseguenze per il feto²⁵. L'assunzione di questi farmaci sembra infatti correlarsi con una maggiore incidenza di aborti, morte intrauterina, ridotto accrescimento fetale, danno renale fetale, persistenza del dotto arterioso e ipotensione neonatale. La presenza di tali effetti collaterali e la considerazione che l'angiotensina tende ad essere ridotta

EMOLISI

Striscio di sangue periferico alterato (schistocitosi)
Aumento della bilirubina totale (≥ 1.2 mg/dl)
Aumento della LDH (> 600 UI/l)

AUMENTO DEGLI ENZIMI EPATICI

Aumento della SGOT (> 72 UI/l)
Aumento della LDH (> 600 UI/l)

PIASTRINOPENIA

Piastrine $< 100.000/m^3$

Tab. 2 - Criteri diagnostici per la sindrome HELLP.

durante la gravidanza rendono questi farmaci sconsigliabili per la terapia dell'ipertensione gestazionale. Anche i *diuretici* sono tra i farmaci controindicati in gravidanza. La somministrazione di diuretici provoca ovviamente una contrazione del volume sanguigno, con riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa proprio per tale effetto emodinamico. La terapia con diuretici in gravidanza deve dunque essere evitata o interrotta, in quanto la diminuzione del volume plasmatico potrebbe aggravare la condizione già esistente di emocoagulazione ed ipovolemia, ossia di quel meccanismo fisiopatologico centrale della *ipertensione gestazionale*, con ulteriore aumento delle resistenze periferiche. Inoltre, i diuretici potrebbero provocare altri effetti collaterali importanti, quali ipopotassiemia materna, squilibri elettrolitici e trombocitopenia fetale. Secondo le raccomandazioni dei vari comitati internazionali di Consensus, il loro uso dovrebbe essere limitato a casi eccezionali caratterizzati da una spiccata ritenzione idrosalina, o in condizioni di emergenza, quali un edema polmonare acuto o uno stato edematoso di particolare gravità.

Quando alla *Idralazina*, sempre citata da tutte le linee-guida internazionali, va ricordato che tale farmaco da molti anni non è più in commercio in Italia. La Fig. 7 riporta i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento dei disturbi ipertensivi della gravidanza nella nostra esperienza personale.

Prognosi a distanza

I dati sul rischio di sviluppare ipertensione cronica dopo una gravidanza complicata da disturbi iperten-

sivi sono piuttosto contrastanti.

Risalgono alla fine degli anni Settanta i primi lavori che sembravano dimostrare che in donne con ipertensione gestazionale, preeclampsia o eclampsia, non vi fosse una maggiore incidenza di ipertensione cronica o malattie cardiovascolari a distanza di tempo. In seguito tuttavia è stato riportato un rischio aumentato di sviluppare malattie cardiovascolari a distanza soprattutto in quelle donne con una gravidanza complicata da ipertensione insorta prima della 30^a settimana^{26, 27}.

In uno studio del 1977, infatti, Chelsey riportava un'incidenza del 35% di ipertensione cronica negli anni successivi ad una gravidanza patologica (eclampsia)²⁸. In accordo con tali osservazioni Sibai, in uno studio del 1986, sostiene che la patologia ipertensiva della gravidanza dovrebbe essere considerata un test di screening per lo sviluppo di ipertensione cronica e malattie cardiovascolari a distanza²⁹.

Diversi studi recenti confermano queste ipotesi dimostrando che donne con gravidanza complicata da disturbi ipertensivi presentano incidenza di car-

diopatia ischemica e morte per patologia coronarica più elevata rispetto alla popolazione generale²⁹.

Evidenze recenti suggeriscono, inoltre, una correlazione tra i disturbi ipertensivi della gravidanza e la "*Sindrome Metabolica*". Tale sindrome, inquadrata per la prima volta nel 1988 da Reaven, viene considerata un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari ed è caratterizzata da alterazioni antropometriche e biochimiche che, in parte, si ritrovano nella gravidanza fisiologica³⁰. È noto, infatti, che durante la gravidanza si instaurano un certo grado di insulinoresistenza, iperlipidemia ed alterazione dei fattori della coagulazione³¹.

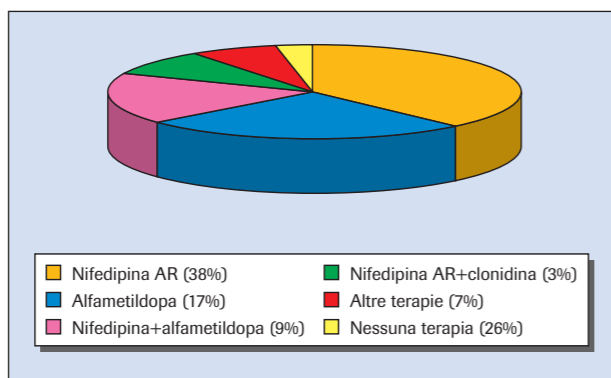


Fig. 7 - Farmaci antipertensivi utilizzati nella nostra esperienza personale.

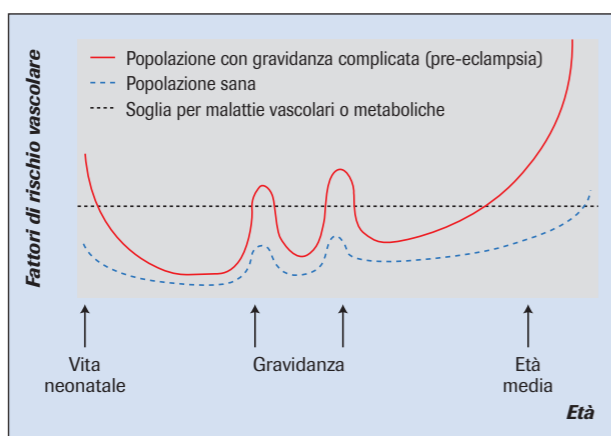


Fig. 8 - Disturbi ipertensivi della gravidanza e sindrome metabolica. (Modificata da Sattar et al. Br Med J, 2002).

Si pensa, pertanto, che la normale e fisiologica risposta alla gravidanza rappresenti un'escursione transitoria verso una "*Sindrome metabolica*", o comunque, uno "stress test" per il metabolismo glucidico e lipidico e la funzione vascolare materna. Nelle donne preeclamptiche vi sarebbe un'esaltazione di questi meccanismi fisiologici, con lo sviluppo di una vera e propria *sindrome metabolica*. In donne preeclamptiche sono state osservate, durante il puerperio, alterazioni metaboliche tipiche di questa sindrome, come l'aumento dei trigliceridi, la riduzione del colesterolo HDL e l'aumento dell'insulinemia e dell'emoglobina glicosilata, assenti o

comunque molto meno frequenti in donne con una precedente gravidanza normale. In presenza di queste alterate condizioni metaboliche vi sarebbe, inoltre, una eccessiva attivazione della cascata infiammatoria che potrebbe contribuire all'instaurarsi del danno endoteliale, che rappresenta l'evento fisiopatologico alla base dei disturbi ipertensivi della gravidanza³¹.

Da questo punto di vista la presenza di disturbi ipertensivi della gravidanza potrebbe essere considerata come un indicatore di una predisposizione a sviluppare a distanza malattie metaboliche e vascolari (Fig. 8).

Bibliografia

1. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M: Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertens* 2003; 41: 437-45.
2. Chelsey LC: Hypertensive disorders of pregnancy. New York NY: Applerton-century-crofts;1978.
3. Peters JP Toxiemias of pregnancy. *Yale J Biol Med* 9: 341; 1937.
4. Cotton DB, Lee W, Huhta JC et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:523-529
5. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmicker RC, Millard SP Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies. A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1061-1069.
6. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
7. Roberts JM, Redman CWG Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *The Lancet* 1993; 341: 1447-1451.
8. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA: the CPEP Study Group Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
9. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi S. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-683.
10. Faas MM, Shuiling GA, Linton EA, Sargent IL, Redman CWG. Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 351-357.
11. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-506.
12. Labarrene CA: Acute atherosclerosis: a histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta* 1988; 9: 95-108.
13. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia *N Engl J Med* 2001; 344: 867-872.
14. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
15. Lazzarin N, Manfellotto D, Valensise H, Menghini S, Barone A, Falciglia K, Romanici C: Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa e le sue applicazioni in gravidanza II congresso Nazionale AfAR. Roma 22-25 giugno 2000.
16. Garovic VD: Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1071-76.
17. Reif MC: How to identify and manage preeclampsia. *Women's Health in prim care* 2003; 6: 235-43.
18. Cabiddu F, Castellino S, Daidone G, Giannattasio M, Gesualdo L, Imbasciati E, Gregorini G, Manfellotto D, Montanaro D: Linee guida rene e gravidanza. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2000; 17: 24-46.
19. European Society of hypertension-European Society of cardiology for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
20. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P: Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 15: 1332-36.
21. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Non pharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J*, 1997; 157: 907-15.
22. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA, Ewell MG, Friedman SA, Goldenberg RL, Jacobson SL, Joffe GM, Klebanoff MA, Petrusis AS: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-77.
23. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, the ACTS Study Group: Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354: 1796-1806.
24. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Rdman CW: Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647-49.
25. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA: Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
26. Wikstrom AK: The risk of maternal ischaemic disease after gestational hypertensive disease. *Brith J Obstet Gynecol* 2005; 112: 1486-91.
27. Smith GCS, Pell JP, Walsh D: Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129.290 births. *Lancet* 2001; 357: 2002-06.
28. Chelsey LC The remote prognosis of eclamptic women. *Am Heart J* 1977, 93: 407-13.
29. Sibai BM et al. Severe preeclampsia - eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011-1016.
30. Sattar N, Greer IA: Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *Br Med J* 2002; 325: 157-60.
31. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 170: 80-86.